

UNIVERSITE PAUL SABATIER

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

TOULOUSE III

ANNEE 1974

n° 26

THESE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en octobre 1974

par

Jacques TAPIE

**INSUFFISANCES RENALES AIGUES SECONDAIRES
AUX PRODUITS DE CONTRASTE UTILISES EN RADIODIAGNOSTIC**

JURY

MM. A.	LHEZ	Président
J. M.	SUC	Assesseur
J.	CONTE	Assesseur
J.	PUTOIS	Assesseur
J.	FABRE	Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0033

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

Faculté de Médecine
Département de Radiologie

THÈSE DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET DÉFENDUE PAR M. DRAGAN MEDICARU

INSUFFISANCES RENALES AIGUES SECONDAIRES AUX PRODUITS DE CONTRASTE UTILISÉS EN RADIODIAGNOSTIC



AUX PRODUITS DE CONTRASTE UTILISES EN RADIOLOGIE
INSUFFISANCES RENALES AIGUES SECONDAIRES



UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile	M. PASQUIE	Purpan
et Orthopédie		
Clinique Chirurgicale Orthopédique	M. FICAT	Rangueil
et Traumatologie		
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées	M. B AZEX	Purpan
et Syphilitiques		
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie	M. CADENAT	Rangueil
Maxillo-faciale		
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil

Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CLAUD	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine	M. BOULARD	Purpan
Expérimentale		
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUIS SOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophthalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. GAY	Purpan
Plastique et Reconstructive		
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBARÈDE J.L.	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Stomatologie	M. FABIE	Rangueil
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 8 Mai 1974

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891)

Je dédie ce travail

A MA FEMME,

A JOEL ET BRUNO,

A MON PERE ET A MA MERE,

A MES BEAUX-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LHEZ

Professeur de clinique des maladies des voies urinaires,
Chirurgien des hôpitaux.

Nous sommes particulièrement
sensibles au très grand honneur que vous
nous faites en acceptant de présider
notre jury de thèse.

Vous avez toujours représenté pour
nous les qualités du chirurgien et du
chef d'équipe.

Nous vous assurons de notre très
profond respect et de notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J-M. SUC

Professeur de Médecine générale et de Thérapeutique,
Médecin des hôpitaux.

Nous vous remercions de nous avoir
accueillis au sein de votre équipe et
de la grande bienveillance que vous nous
avez toujours témoigné.

Nous admirons tous les jours à votre
contact votre rigueur intellectuelle et
vos qualités humaines.

Nous sommes fier que vous ayez
accepté d'être notre juge et nous vous
prions de croire à notre fidèle
attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CONTE

Maître de Conférence Agrégé de Néphrologie,
Médecin des hôpitaux.

Vous nous avez guidé et conseillé
tout au long de l'élaboration de ce
travail en nous apportant avec votre
disponibilité, toute l'étendue de vos
connaissances.

Vous nous avez appris par l'exemple
de votre analyse critique à nous dépasser
sans cesse.

Avec toute notre admiration, nous
vous exprimons notre profonde
reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PUTOIS

**Maître de Conférence Agrégé de Radiologie,
Radiologiste des hôpitaux.**

**Vous nous avez toujours témoigné
beaucoup de bienveillance et de sympathie.**

**L'accueil que vous nous avez réservé
au sein de votre service a grandement
facilité la réalisation de ce travail.**

**Nous sommes très heureux de vous
avoir dans notre jury de thèse.**

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FABRE

**Professeur d'Anatomie pathologique,
Biologiste des hôpitaux.**

**Nous avons toujours trouvé auprès
de vous, un accueil amical et une grande
simplicité.**

**Nous avons retiré un grand bénéfice
de notre passage au sein de votre équipe.**

**Nous espérons que vous trouverez
ici le témoignage de notre respectueuse
et amicale sympathie.**

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. JOFFRE

Chef de Clinique, Assistant des hôpitaux.

Nous vous remercions pour l'intérêt
et l'aide que vous nous avez apportés
dans la réalisation de ce travail.

A TOUS NOS MAITRES DU CERTIFICAT DE NEPHROLOGIE

MESSIEURS LES DOCTEURS :

H. TON THAT
D. DURAND
P. BEC
J-L. ADER
Mme MIGNON-CONTE

Nous tenons à vous remercier pour
votre disponibilité et pour la qualité de
l'enseignement que vous nous avez prodigué.

Veuillez trouver ici l'expression de
toute notre gratitude.

A NOS MAITRES DU SERVICE D'UROLOGIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PONTONNIER
MONSIEUR LE DOCTEUR J-P. SARRAMON

Vous nous avez initié à la pratique
de l'urologie moderne et des examens
endoscopiques.

Nous espérons que notre collaboration
demeurera toujours aussi amicale et
fructueuse.

A TOUTE L'EQUIPE MEDICALE DU SERVICE DE NEPHROLOGIE

A TOUT LE PERSONNEL

Nous remercions tout particulièrement
mesdemoiselles DELCASSO et RAMOND qui ont bien voulu assurer
la dactylographie de ce travail.

PLAN D'ETUDE

- INTRODUCTION

- CHAPITRE I : OBSERVATIONS PERSONNELLES

I - Présentations des observations

II - Synthèse générale

- 1°) IRA secondaires aux opacifiants hydrosolubles
- 2°) IRA secondaires aux opacifiants biliaires
- 3°) Synthèse

- CHAPITRE II : ETUDE DE LA LITTERATURE

I - IRA secondaires aux opacifiants hydrosolubles

- 1°) Fréquence générale
- 2°) Etude clinique
 - A - Tableau résumé des observations
 - B - Etude clinique analytique
- 3°) Etude anatomo-pathologique
 - A - Etude analytique
 - B - Etude synthétique
 - C - Données histologiques expérimentales

II - IRA secondaires aux opacifiants biliaires

- 1°) Fréquence générale
- 2°) Etude clinique
 - A - Tableau résumé des observations
 - B - Etude clinique analytique
- 3°) Etude anatomo-pathologique
 - A - Etude analytique
 - B - Etude synthétique

- CHAPITRE III : ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES OPACIFIANTS ET PHYSIOPATHOLOGIE DES IRA.

I - Historique et pharmacologie

- 1°) Opacifiants hydrosolubles à élimination rénale
- 2°) Opacifiants à élimination biliaire

II - Pharmacodynamie des produits de contraste

- 1°) Les opacifiants à élimination rénale
 - A - Répartition dans l'organisme
 - B - Caractères physico-chimiques dans l'organisme
 - C - Élimination par les reins
 - D - Concentration dans les voies excrétrices
- 2°) Les opacifiants à élimination biliaire
 - A - Absorption intestinale
 - B - Devenir plasmatique
 - C - Formation de conjugués intra-hépatiques
 - D - Problème de la visualisation biliaire
 - E - Élimination rénale

III - Physiopathologie des IRA

A - Mécanismes initiateurs de l'IRA

- 1°) Cas des opacifiants hydrosolubles
 - 1 - Modifications de la physiologie du rein normal
 - 2 - Problème de la dose de PC utilisée
 - 3 - Phénomènes d'hyper-sensibilité.
- 2°) Cas des opacifiants biliaires
 - 1 - Importance de la dose
 - 2 - Rôle de la fonction hépatique
 - 3 - Rôle de la fonction rénale.

B - Mécanismes responsables de la pérenisation de l'IRA

- 1°) IRA d'origine hémodynamique
 - 1 - Modifications de la TA systémique
 - 2 - Modifications de l'hémodynamique rénale
 - 3 - Sludge
 - 4 - Action sur la coagulation
- 2°) Néphropathie tubulo-interstitielle
 - 1 - Néphrose osmotique
 - 2 - Précipitation intratubulaire de protéines
 - 3 - Néphropathie urique aiguë

- CHAPITRE IV : PRINCIPES PROPHYLACTIQUES ET THERAPEUTIQUES

A - Mesures de type prophylactique

- 1°) Indication et préparation de l'examen en fonction du terrain
- 2°) Précautions au cours de l'examen lui-même

B - Traitement de l'IRA

- 1°) Lors de la phase d'installation
- 2° En phase d'IRA installée

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Au cours des cinquante dernières années, alors que se multipliaient et se perfectionnaient les techniques d'investigation para-cliniques, la pathologie iatrogénique à vu son importance s'accroître du fait de l'utilisation exagérée ou mal contrôlée de ces examens devenus par ailleurs indispensables.

Parmi ces méthodes d'investigation, les examens radiologiques prennent une place de choix depuis l'apparition de molécules nouvelles, qui tout en étant bien mieux tolérées sur le plan général, ont permis par l'adjonction d'une plus grande quantité d'iode, d'améliorer la qualité des examens radiologiques les rendant indispensables à tout bilan diagnostic sérieux.

Au sein de la pathologie iatrogénique l'atteinte rénale tient une place prépondérante du fait de la fonction d'épuration et de concentration néphronique et par le retentissement qu'ont les modifications hémodynamiques.

A partir de l'étude de quatorze observations personnelles et de l'ensemble des cas publiés dans la littérature mondiale, nous verrons la place prise par les insuffisances rénales aiguës secondaires aux opacifiants biliaires, rénaux et vasculaires. Puis sur des bases cliniques, biologiques, anatomopathologiques, pharmacologiques et expérimentales, nous tenterons de faire une approche de la physiopathologie de ces accidents. La connaissance des différents processus de l'atteinte rénale nous permettra de proposer une conduite à tenir thérapeutique et surtout prophylactique.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I - PRESENTATION DES OBSERVATIONS -

Nous présentons 14 cas d'insuffisances rénales aiguës graves, survenues au décours d'examens radiologiques, au cours des dix dernières années.

Ces observations correspondent à des malades dont l'état clinique a nécessité pour la plupart une hospitalisation dans le Service de Néphrologie de l'Hôpital Purpan. Elles ne seraient donc correspondre à l'ensemble des accidents mineurs ou rapidement évolutifs, ayant pu survenir pendant cette période et dont nous n'avons pu retrouver la trace.

OBSERVATION N° 1

DUM... Armande, 62 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Malade sans antécédents rénaux qui a présenté dans les mois précédents, une pancréatite et une insuffisance cardiaque congestive, dont l'évolution fut favorable. Par la suite, la constitution rapide d'une splénomégalie fait pratiquer un myélogramme qui met en évidence une érythroblastose importante, mais pas de signes d'hémopathie.

Une artériographie est alors pratiquée qui :

- . élimine l'hypothèse d'une thrombose profonde,
- . montre une bascule complète du rein gauche qui est refoulé par une très volumineuses splénomégalie.

L'ACCIDENT IODE

L'examen pratiqué avec 150 ml d'Angiographin° n'est suivi par aucun signe de choc, ni d'intolérance au produit de contraste.

Le lendemain, la malade présente une anurie totale.

L'INSUFFISANCE RENALE

L'anurie persiste malgré un essai de relance de la diurèse par :

- . une réexpansion vasculaire : - 2 flacons de sang
- 1 l. Rheomacrodex
- . une épreuve au mannitol
- . 96 cg de Furosemide/24 h.

La dégradation des fonctions biologiques est très rapide et la malade décède le 3ème jour de l'anurie, avant d'avoir pu bénéficier d'une séance d'épuration extra-rénale.

	17 Avril (artério.)	19 Avril	20 Avril	21 Avril
Azotémie	0,38 g/l	0,68	1,7	DECES
Kaliémie		4,4 mEq	6,3	
R.A.		19,5 mEq/l	10	
Uricémie		79 mg/l	170	
Culot		Cylindres granuleux		

ANATOMO- PATHOLOGIE

La vérification révèle :

- . un réticulo-sarcome,
- . une néphrose osmotique intense au niveau de l'ensemble des tubules.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Aucun signe d'intolérance au produit de contraste n'est noté.

Un bilan d'hémostase pratiqué le 2ème jour est compatible avec une coagulation intra-vasculaire :

	Témoin	Malade
T. Quick.....	11"6	15"2
T. Howell.....	1'30"	2'
T. Céphaline Kaolin	39"	34"
Fibrinogène		1,55 g/l
T. Thrombine	19"	19"
T. de Reptilase	17"	17"
Proaccélérine		60 %
Proconvertine		35 %
Prothrombine		45 %
Plaquettes		50.000

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë anurique, organique isolée, survenue au décours d'une aortographie (Angiographin°) chez une malade atteinte d'un réticulo-sarcome. L'évolution est rapidement fatale du fait de l'intensité de l'hyper-catabolisme.

Sur le plan physio-pathologique, une coagulopathie de consommation est notée le 2ème jour.

La vérification anatomique montre une néphrose osmotique intense.

OBSERVATION N° 2

CAU... Robert, 45 ans.

HISTOIRE CLINIQUE

Malade ayant présenté une hypertension artérielle rapidement évolutive et chez qui une sténose serrée de l'artère rénale droite a été mise en évidence. Un pontage aorto-rénal est pratiqué ; les suites opératoires sont marquées par un infarctus du myocarde antéro-apical.

Une ponction biopsie rénale pratiquée en cours d'intervention montre :

- d'importants dépôts fibro-hyalins sous-intimaux au niveau des artérioles.
- pas de signe de glomérulite ni de néphrite interstitielle.

A sa sortie, la tension artérielle est nettement améliorée, les urographies intra-veineuses sont morphologiquement et fonctionnellement normales et la créatinémie est à 13 mg/l.

Trois mois plus tard, une artérite des membres inférieurs nécessite une nouvelle hospitalisation.

Une artériographie (Sedlinger) est alors pratiquée, qui met en évidence une sténose du tronc iliaque primitif droit. 50 cc. de Telebrix ont été injectés.

L'ACCIDENT IODE

Aucun malaise n'est présenté au cours de cet examen. C'est le lendemain, alors que l'on réalise une sympatectomie droite, que l'anurie est constatée.

L'INSUFFISANCE RENALE

Malgré les essais de relance de la diurèse par le remplissage vasculaire et le Furosémide, l'anurie persiste et une séance d'épuration extra-rénale est pratiquée le 3ème jour. L'azotémie est à 1,6 g/l, la créatinémie à 108 mg/l et la kaliémie à 6,7 mEq/l.

L'évolution est favorable ; cependant, un mois après sa sortie, la fonction rénale n'a pas retrouvé ses valeurs de base : l'azotémie est alors de 0,8 g/l et la créatinémie de 30 mg/l.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Aucun signe d'intolérance de la série allergique n'a été observé chez ce malade ; cependant, de nombreux examens radiologiques antérieurs peuvent expliquer une sensibilisation au produit de contraste.

Bien que le bilan biologique ait été normal avant l'artériographie, il existe une néphroangiosclérose importante qui peut expliquer l'important retentissement rénal d'un accident tensionnel passé inaperçu.

CONCLUSION =====

Insuffisance rénale aiguë, anurique, isolée et organique, survenue au décours d'une artériographie ; la reprise de diurèse se fait le 13ème jour, après avoir nécessité trois séances d'hémodialyse.

L'insuffisance rénale aiguë a décompensé une fonction rénale limite (néphroangiosclérose sévère chez un polyartériel) et la guérison clinique n'est pas suivie par une normalisation totale de la fonction rénale.

OBSERVATION N° 3

BAL... Claude, 6 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Enfant sans antécédents rénaux, présentant une cardiopathie congénitale cyanogène.

Un cathétérisme cardiaque avec angiocardiographie est pratiqué sous anesthésie générale, permettant de confirmer une maladie de Fallot extrême, avec persistance du canal artériel.

L'ACCIDENT IODE

55 cc. de Vasurix° (Acetrizoate de Methylglucamine) ont été injectés.

Aucun signe d'intolérance ni de choc n'a été observé ; mais le soir de l'examen, une poussée thermique à 39°4 est notée.

Le lendemain, alors que la température est redevenue normale, le malade est anurique.

L'INSUFFISANCE RENALE

L'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique (200 cc./jour) persiste malgré un essai de relance de la diurèse par la mannitol.

Lors de l'hospitalisation en Néphrologie, le 3ème jour, le bilan biologique montre :

- . une insuffisance rénale aiguë organique :
 - azote urinaire : 0,9 g/24 H
 - Na/K urinaire : 0,3
- . un cathabolisme intense :
 - azotémie : 2,7 g/l
 - Kaliémie : 7,2 mEq/l
- . une protéinurie : 4 g/l.

Une dialyse péritonéale placée du 3ème au 5ème jour et du 7ème au 10ème jour, permet de normaliser la kaliémie et de maintenir l'azotémie aux alentours de 2 g/l.

La reprise de diurèse a lieu le 10ème jour et l'évolution se fait sans complications vers une normalisation de la fonction rénale :

- . 20ème jour : N = 0,5 g/l
Cl. corrigé de la créat. : 76 mg/l
- . Un an après : N = 0,37 g/l
Cl. corrigé de la créat. : 142 mg/l
Addis : normal
Protéinurie : absence.

Durant son hospitalisation, le malade a reçu une héparinothérapie (500 mg/jour), poursuivie jusqu'au 18ème jour, en raison de la cardiopathie cyanogène avec polyglobulie, pour éviter toute thrombose.

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë oligurique, organique, survenue après une cardioangiographie (55 cc. de Vasurix^o) faite sous anesthésie générale, chez un enfant porteur d'une maladie de Fallot extrême.

La reprise de diurèse a lieu le 10ème jour et la normalisation de la fonction rénale est complète.

Echec de l'épreuve au mannitol.

OBSERVATION N° 4

VIG... Simone, 41 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Malade présentant depuis plusieurs années un angor avec palpitations et dyspnée d'effort, évoluant dans un contexte psychique particulier (deux épisodes confusionnels antérieurs).

L'aggravation récente de la fonction cardiaque fait porter l'indication d'une angiocardioraphie. Celle-ci élimine le diagnostic de C.I.A. et d'une sténose pulmonaire.

L'ACCIDENT IODE

En cours d'examen apparaissent :

- . un état de choc (T.A. systolique : 4 cm Hg)
- . un pic thermique (T° : 40°5) contemporain
- . une anurie.

L'INSUFFISANCE RENALE

Malgré une réexpansion du secteur vasculaire par des perfusions de sang (à la 24ème heure : T.A. à 10/6 et P.V.C. à 5) et un essai de relance de la diurèse par le mannitol, l'anurie persiste alors que la température s'est normalisée.

Le 3ème jour, l'azotémie à 2,55 g/l, une acidose métabolique (RA : 19 mEq/l ; Cl : 84 mEq/l) et une kaliémie à 5,7 mEq/l font pratiquer une séance d'hémodialyse.

Une anurie stricte durera 13 jours, qui sont suivis par une période d'oligurie jusqu'au 21ème jour où a lieu la reprise de diurèse.

L'intensité de l'hypercatabolisme et l'hyperkaliémie feront pratiquer cinq séances d'épuration extrarénale.

L'évolution de l'insuffisance rénale aiguë est marquée par :

- . un syndrome confuso-onirique
- . une septicémie à staphylocoque (13ème jour) traitée par l'association Bristopen°-Solnicol°.

La malade quitte le service le 30ème jour avec une fonction rénale normale.

PHYSIO-PATHOLOGIE

L'anurie est contemporaine d'un état de choc s'accompagnant d'un accès fébrile ; il semble s'agir d'un phénomène d'idiosyncrasie et non d'une allergie (aucune injection antérieure de produit de contraste n'ayant été réalisée).

Aucun trouble de la coagulation n'a été noté.

Une réexpansion rapide et correcte du secteur vasculaire ainsi qu'une épreuve au mannitol n'ont pas empêché la constitution d'une insuffisance rénale aiguë organique.

CONCLUSION =====

Insuffisance rénale aiguë organique, anurique, survenue au décours d'une cardioangiographie compliquée par un collapsus et malgré une réanimation intensive.

La reprise de diurèse a lieu le 21ème jour, après avoir nécessité cinq séances d'hémodialyse ; la guérison se fait sans séquelles.

Sur le plan physio-pathologique, l'insuffisance rénale aiguë est secondaire à un collapsus qui paraît plus d'origine idiosyncrétique qu'allergique. Aucun trouble de la coagulation n'est observé.

OBSERVATION N° 5

ESP... Irène, 46 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Malade aux antécédents cardio-vasculaires et rénaux multiples :

- 1943 : néphropathie gravidique avec éclampsie ;
Les trois grossesses suivantes sont menées à terme, cependant, lors d'une 5ème grossesse, en 1960, on note une hypertension artérielle à 16/10 et une protéinurie ; malgré la persistance de l'hypertension artérielle, aucun traitement n'est suivi ;
- 1968 : hypertension artérielle à 16/10, fond d'oeil montrant un stade L, fonction rénale normale ;
- 1969 : une urographie intra-veineuse est alors évocatrice d'une pyélonéphrite chronique ; deux néphrogrammes confirment une anomalie de l'excrétion urinaire à droite.

C'est ainsi que l'on est amené à pratiquer une artériographie rénale en Octobre 1970.

L'ACCIDENT IODE

Les suites de cet examen sont marquées par l'apparition d'une érythrodermie intense, de vomissements et de céphalées ; la tension artérielle demeure inchangée.

Le lendemain, la malade est anurique.

L'INSUFFISANCE RENALE

Lors de son hospitalisation, le 3ème jour de l'insuffisance rénale aiguë, la diurèse est de 200 cc./24 H, et elle présente sur le plan biologique :

- . Na/K urinaire : 3 ; N urinaire : 1,5 g/l
- . Azotémie : 3 g/l
- . Kaliémie : 4,8 mEq/l
- . un syndrome de dilution : Na = 126 mEq/l
Cl = 87 mEq/l.

Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, caractérisée par un important catabolisme qui nécessite au cours de son évolution, trois dialyses péritonéales.

La reprise de diurèse a lieu le 24ème jour.

L'amélioration de la fonction rénale est très lente (N = 1,2 g/l le 2ème mois) et il persiste une altération de la fonction rénale un an après : N = 0,6 g/l et créatininémie = 22 mg/l.

PHYSIO-PATHOLOGIE

L'insuffisance rénale aiguë est contemporaine de manifestations de type allergique, chez une malade ayant déjà eu deux urographies intra-veineuses sans incidents ; il ne paraît pas y avoir eu de chute tensionnelle importante.

Un bilan d'hémostase pratiqué le 5ème jour est compatible avec une coagulation intra-vasculaire :

	Témoin	Malade
T. Quick	12"	12"
T. Howell	1'45"	2'30"
T. Céphaline Kaolin	40"	37"
Plaquettes		80.000
Proaccélérine		100 %
Proconvertine		100 %
Prothrombine		100 %
T. Thrombine/Plasma pur	19"	28"
/Plasma dilué	22"	25"

L'échec du traitement par le Furosémide (24 amp./ jour, pendant 25 jours), la durée de l'oligo-anurie et la persistance d'une altération de la fonction rénale font évoquer le diagnostic de nécrose corticale.

Celui-ci est confirmé par des urotomographies pratiquées en fin d'hospitalisation, qui montrent une diminution marquée de la taille des reins : 3 cm à gauche et 3,5 cm à droite.

CONCLUSION
=====

Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, organique, associée à des phénomènes cliniques de type allergique, survenue au décours d'une artériographie chez une malade ayant déjà eu deux urographies intra-veineuses.

Malgré un traitement par le Furosémide, l'oligo-anurie dure 24 jours, nécessitant trois dialyses péritonéales.

La persistance d'une altération de la fonction rénale, ainsi que la diminution de la taille des reins font évoquer une nécrose corticale.

L'absence d'état de choc est contre le diagnostic de tubulopathie hémodynamique et en faveur d'une tubulopathie iodée par trouble de l'hémostase, avec coagulation intra-rénale.

OBSERVATION N° 6

OB... Claude, 39 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Diabétique connue et traitée depuis 20 ans et traitée actuellement pour une bacillose pulmonaire.

Un tableau occlusif nécessite une intervention chirurgicale pour une ovarite sclérokyستique. Les suites opératoires sont marquées par une phlébite surale aggravée d'une embolie pulmonaire.

L'aggravation de l'état général et la dégradation de la fonction rénale (l'azotémie passant de 0,5 g/l à 1,1 g/l) font pratiquer une urographie intra-veineuse qui met en évidence :

- . un petit rein droit exclu
- . un rein gauche de morphologie normale.

L'ACCIDENT IODE

Trente six heures après cet examen, la malade est anurique alors qu'aucun signe d'intolérance iodée n'est observé.

L'INSUFFISANCE RENALE

Cette insuffisance rénale aiguë est caractérisée par l'intensité du catabolisme puisque l'azotémie et la kaliémie passent de 1,9 g/l et 5,2 mEq/l le 2ème jour, à 2,8 g/l et 7 mEq/l, le 3ème jour, nécessitant une séance d'hémodialyse.

Le lendemain, une ponction biopsie rénale sur le rein gauche permettra de mettre en évidence :

- . une glomérulite membrano-proliférative focale, sans sclérose glomérulaire majeure,
- . un oedème interstitiel avec quelques infiltrats localisés.

Malgré une nouvelle séance d'hémodialyse, l'état général continuera à s'altérer et une diarrhée profuse ainsi qu'un état comateux précéderont la constitution d'un état de choc qui emportera la malade, le 9ème jour. Il n'y a pas eu de vérification.

ETIO-PATHOGENIE

Plusieurs hypothèses doivent être envisagées :

- néphroangiopathie diabétique, arrivée à son stade terminal ; cependant, la ponction biopsie rénale n'est pas en faveur de l'irréversibilité de l'insuffisance rénale, ainsi que la brutalité et l'intensité de l'anurie.

- la thrombose de la veine cave ou des artères rénales ne peut être éliminée chez cette malade hyper-coagulable venant de présenter une phlébite.

- une insuffisance rénale aiguë secondaire au produit de contraste du fait de l'aggravation brutale de l'insuffisance rénale le lendemain de l'urographie intra-veineuse, et qui peut s'expliquer par un surdosage du produit de contraste au niveau des néphrons restants.

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë, anurique, survenue 36 heures après une urographie intra-veineuse, chez une malade diabétique, traitée pour une tuberculose pulmonaire, et ayant présenté une embolie pulmonaire post-opératoire pour ovarite fibrokystique.

L'anurie s'accompagne d'un hyper-catabolisme intense, nécessitant deux séances d'hémodialyse ; le décès survient le 9ème jour.

Sur le plan physio-pathologique, un surdosage du produit de contraste est probable sur un rein unique néphroangioscléreux.

OBSERVATION N° 7

M... Jeanne, 54 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

De fréquentes cystites ont déjà fait pratiquer cinq ans auparavant, une urographie intra-veineuse qui est normale, chez cette malade présentant par ailleurs une fistule vésico-vaginale (post-partum).

Depuis un an, de fréquentes lombalgies droites ont fait pratiquer une urographie intra-veineuse et une uréthro-pyélographie rétrograde qui montrent un gros rein droit, avec désorientation du groupe caliciel supérieur, mais pas d'image lithiasique. La fonction rénale est normale.

L'aggravation de la lombalgie et de la cystite font faire une nouvelle urographie intra-veineuse qui montre une accentuation de l'hypertrophie rénale et une absence de sécrétion bilatérale.

L'ACCIDENT IODE

L'urographie intra-veineuse est accompagnée de très violentes douleurs lombaires avec état de choc. Les suites sont marquées par la constitution d'une anurie.

L'INSUFFISANCE RENALE

Après cinq jours d'anurie, et malgré un traitement anti-spasmodique, la malade est hospitalisée ; elle présente alors :

- . azotémie : 2,5 g/l
- . diurèse : 200 cc./jour
- . azote urinaire : 4,5 g/l - densité urinaire : 1011
- . culot : abondante leucocyturie
- . protéinurie : 2,4 g/l

La diurèse reprend progressivement les jours suivants et l'azotémie passe de 3,9 g/l le 10ème jour, à 0,6 g/l à la fin du premier mois.

Une néphrectomie droite est alors pratiquée qui met en évidence un énorme angiome caverneux para-rénal, alors que le rein ne présente que des altérations mineures.

A sa sortie, deux mois après l'accident, la fonction rénale est normale :

- . azotémie : 0,4 g/l
- . densimétrie : 1004 - 1025.

PHYSIO-PATHOLOGIE

L'insuffisance rénale est contemporaine d'un collapsus survenu en fin d'injection du produit de contraste, ce qui explique l'absence de sécrétion à l'urographie intra-veineuse.

Cette urographie intra-veineuse survenant après deux autres urographies intra-veineuses et une uréthropyélographie rétrograde, une sensibilisation au produit de contraste peut expliquer un choc allergique comme tend à le prouver sa survenue immédiate et brutale, ainsi que la survenue de violentes douleurs lombaires.

CONCLUSION =====

Insuffisance rénale aiguë, organique, oligo-anurique, survenue après un collapsus fait au cours d'une urographie intra-veineuse.

La reprise de diurèse a lieu le 7ème jour et la guérison se fait sans séquelles.

L'état de choc qui n'a pas été traité par un remplissage vasculaire, semble secondaire à une sensibilisation au produit de contraste.

OBSERVATION N° 8

Bla... Jeanne, 35 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

- . poliomyélite à 3 mois,
- . à 10 ans, protéinurie isolée,
- . à 15 ans, hypertension artérielle (max. : 24) non explorée,
- . à 19 ans, fausse-couche, puis deux grossesses normales,
- . à 23 ans, urographie intra-veineuse pour bilan d'hypertension artérielle (17/11) : néphrite interstitielle chronique et malformation des voies excrétrices,
- . à 28 ans, annexectomie et ovariectomie pour annexite,
- . à 35 ans, nombreuses hospitalisations pour un état para-basedowien et un syndrome dépressif. La fonction rénale est alors normale, mais la tension artérielle varie de 25/15 à 19/13.

Un bilan d'hypertension artérielle est alors pratiqué :

- F.O. : stade II
- N : 0,35 g/l
- Créatininémie : 12 mg/l
- Addis : G.B. = 16.000/mn
- Uroculture : 10⁶ Proteus
- U.I.V. : rein gauche diminué de volume, trop belle image des voies excrétrices et possibilité d'un syndrome de Fraley.

Une artériographie (Sedlinger) est alors pratiquée qui confirme le syndrome de Fraley et montre des artères rénales perméables.

L'ACCIDENT IODE

En fin d'examen, la malade présente un malaise : pâleur - chute de la tension artérielle à 13/8 - tachycardie. Dans les heures suivantes, une anurie est constituée.

L'INSUFFISANCE RENALE

Malgré une tentative de relance de la diurèse par le mannitol, l'insuffisance rénale est constituée et la

dégradation très rapide du bilan biologique ($N = 2,2$ g/l, le 3ème jour), nécessite l'hospitalisation en Néphrologie.

Trois séances d'hémodialyse sont nécessaires avant la reprise de la diurèse, le 15ème jour ; la normalisation de la fonction rénale est très lente ($N = 1,2$ g/l, après un mois et demi) et il persiste un an après, une azotémie à 0,85 g/l et une créatininémie à 25 mg/l.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Au cours de l'artériographie, la chute brutale de la tension artérielle, passant de 19/13 à 13/8, peut expliquer une chute du débit rénal, responsable de l'anurie.

Un choc allergique est possible chez cette malade ayant déjà eu deux urographies intra-veineuses et ayant présenté en cours d'hospitalisation, une importante allergie cutanée à la Xylocaïne.

L'intensité du catabolisme est frappante : $N = 2,2$ g/l, le 3ème jour.

Il n'y a pas eu de bilan d'hémostase.

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë, anurique, survenue au décours d'une artériographie par Sedlinger.

Cette insuffisance rénale aiguë, accompagnée d'un hyper-catabolisme, nécessite trois séances d'hémodialyse et l'amélioration lente de la fonction rénale ne permet tout de même pas un retour à l'état antérieur.

L'anurie semble secondaire à une chute de la tension artérielle et pourrait être due à une réaction allergique au produit de contraste.

OBSERVATION N° 9

L'ES... Joël, 46 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Malade sans antécédents cliniques, hospitalisé pour une hypertension artérielle sévère, évoluant depuis un an. Cette hypertension artérielle est caractérisée par son haut niveau manométrique (220/130), un fond d'oeil montrant un stade II, une hypertrophie-surcharge du ventricule gauche et une créatininémie à 14 mg/l.

Sur le plan clinique, on note l'existence d'une artérite des membres inférieurs.

L'urographie intra-veineuse est normale. L'artériographie rénale pratiquée, en raison de l'artérite des membres inférieurs, par ponction lombaire (Technique de Dos Santos), met en évidence une thrombose complète de l'aorte sous-rénale. L'extrémité supérieure du caillot remonte en éperon dans la lumière aortique, car il est sculpté par le flux sanguin dirigé vers les deux artères rénales.

L'ACCIDENT IODE

Deux heures après l'examen, le malade présente une discrète chute tensionnelle (180/100) et une éruption de type urticarien, traitée par anti-histaminiques et corticoïdes.

Huit heures après, la diurèse n'est plus que de 100 cc.

L'INSUFFISANCE RENALE

Le lendemain, l'anurie est totale et on assiste à une altération rapide de l'état général.

Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë hypercatabolique (N = 2 g/l), avec hyperkaliémie (7 mEq/l), nécessitant une hémodialyse, deux jours après l'artériographie.

L'évolution va durer 52 jours, pendant lesquels le malade est traité par des hémodialyses répétées. Le décès a lieu dans un tableau de cachexie et de surinfection.

Il n'y a pas eu d'autopsie.

PHYSIO-PATHOLOGIE

La discussion étiologique évoque soit un accident iodé, soit une thrombose extensive de l'aorte.

Les tomographies successives des reins mettent en évidence une diminution progressive de la taille des reins et des calcifications corticales très évocatrices d'une nécrose corticale.

Bien que l'absence de nécropsie n'élimine pas formellement la présence d'une thrombose aorto-rénale ; l'accident iodé initial, l'absence d'un syndrome douloureux et d'hématurie, ainsi que l'évolution radiologique, plaident davantage en faveur d'une intolérance au produit de contraste, surajoutée à l'agression directe de l'iode sur le parenchyme rénal, qui a été "inondé" de produit de contraste, en raison de la thrombose de l'aorte sous-rénale.

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë, anurique, avec signes d'intolérance au produit de contraste survenue après une aortographie trans-lombaire chez un malade vasculaire présentant une thrombose aortique sous-rénale. Le décès a lieu le 52ème jour de l'anurie, après avoir nécessité de nombreuses séances d'hémodialyse.

La persistance de l'insuffisance rénale est probablement due à une nécrose corticale mise en évidence par des tomographies rénales répétées.

Plusieurs causes peuvent être à l'origine de l'insuffisance rénale aiguë :

- "inondation" du parenchyme rénal par le produit de contraste, chez un malade présentant une thrombose de l'aorte sous-rénale.

- intolérance de type allergique chez un malade ayant déjà eu une urographie intra-veineuse et ayant présenté des signes de type allergique, en fin d'artériographie.

L'extension de la thrombose aortique paraît moins probable.

OBSERVATION N° 10

BON... Laure, 63 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Malade sans antécédents connus qui présente depuis quinze jours une douleur en barre, de siège xyphoïdien. Une étiologie cardiaque étant éliminée, une cholecystographie qui montre une vésicule exclue et l'absence de calcul radio-opaque, est pratiquée.

L'ACCIDENT IODE

A la suite de l'absorption de 6 capsules d'Orabilix°, la malade a présenté un accès fébrile (39°) avec des frissons. On ne note ni signes d'intolérance digestive, ni signes de choc.

Le lendemain, après avoir présenté une hématurie macroscopique, on constate la constitution d'une anurie.

L'INSUFFISANCE RENALE

La persistance de l'oligo-anurie (pas de notion de traitement diurétique), un état fébrile et un sub-ictère, nécessitent l'hospitalisation en Néphrologie, le 8ème jour. Elle présente alors :

- une hyper-azotémie : 3,8 g/l
- une hyper-kaliémie : 5,4 mEq/l
- un syndrome de dilution avec une protidémie à 57 g/l et sur le plan clinique, un sub-oedème pulmonaire.

Une séance d'épuration extra-rénale est alors pratiquée.

EVOLUTION

La reprise de diurèse se fait le 10ème jour et la fonction rénale se normalise progressivement ; la guérison biologique est obtenue après deux mois.

L'évolution de l'anurie est marquée par l'apparition de vomissements importants le 10ème jour, nécessitant une réhydratation parentérale.

ETIO-PATHOGENIE

- La posologie d'Orabilix paraît élevée du fait de l'absorption de 4,5 g. de produit de contraste, chez une malade présentant une insuffisance hépatique :

- . sub-ictère
- . taux de prothrombine à 70 %
- . alb. à 29,7 g/l ; glob. à 29 g/l.

ce qui a pu être objectivé par la présence d'images néphrographiques nettes sur la cholécystographie.

- La pyrexie signalée au début de l'insuffisance rénale aiguë ne paraît devoir être rattachée :

. ni à un phénomène d'iodisme puisque on ne trouve pas d'autres signes de cette série et que la pyrexie durera plusieurs jours ;

. ni à un choc septique ;

. ni à une pyélonéphrite aiguë comme le montrera l'évolution de la maladie.

- L'hématurie qui marque l'installation de l'anurie demeure inexpliquée. Elle peut cependant être expliquée par une cristallurie ; il aurait été intéressant de connaître l'uricémie et l'uricurie, ainsi qu'un bilan d'hémostase.

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë, anurique, organique, isolée, survenue après absorption de 4,5 g. d'Orabilix chez un insuffisant hépatique.

Un important catabolisme nécessite une séance d'épuration extra-rénale ; la reprise de diurèse a lieu le 10ème jour et la guérison se fait sans séquelles.

Sur le plan étio-pathogénique, l'hématurie macroscopique qui précéda l'anurie peut faire envisager la possibilité d'une tubulonéphrite urique aiguë. Une image néphrographique est observée.

OBSERVATION N° 11

GRE... Marguerite, 58 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Malade présentant des antécédents de bronchite chronique et d'insuffisance cardiaque.

Depuis plus de quatre mois, elle présente des poussées ictériques de type rétentionnel (selles décolorées, urines très foncées et prurit) dont l'intensité très variable ne rétrocede jamais complètement.

Une cholecystographie orale est alors pratiquée, qui met en évidence :

- . un retard considérable de l'évacuation vésiculaire,
- . un cystique d'aspect moniliforme,
- . pas de lithiasse visible.

L'ACCIDENT IODE

Le lendemain de cet examen, une anurie est constatée, sans qu'aient été notés de signes d'intolérance iodée, ni de collapsus.

Une image néphrographique très nette sur les clichés de la cholécystographie montre l'importance de l'excrétion rénale du produit de contraste.

L'INSUFFISANCE RENALE

L'intensité des désordres métaboliques nécessite l'hospitalisation en Néphrologie, le 3ème jour de l'anurie.

La malade présente alors une insuffisance rénale aiguë organique :

- Hyper-azotémie : 2,5 g/l
- Hyper-kaliémie : 6,2 mEq/l
- Acidose métabolique : R.A. = 11 mEq/l
- Hyper-hydratation globale avec :
 - . sub-oedème pulmonaire,
 - . insuffisance cardiaque congestive;
 - . oedème périphérique,
 - . troubles neurologiques.

EVOLUTION

L'existence de troubles majeurs de la crase sanguine ne permet pas de pratiquer une épuration extra-rénale. Le décès survient le 6ème jour de l'anurie.

Il n'y a pas eu de vérification anatomique.

ETIO-PATHOGENIE

Le 3ème jour de l'anurie, la malade présente encore des troubles majeurs de l'hémostase en faveur d'une coagulation intra-vasculaire :

	Témoin	3ème j.	5ème j.
T. Quick	13"	48"	29"
T. Howell	1'30"	3'	2'15"
Howell-Héparine	5'30"	8'	7'30"
Proaccélérine	23"	3I"	34"
Proconvertine	16 "	47"	34"
Prothrombine	15"	45"	23"
T. Thrombine - plasma pur	21"	47"	
T. thrombine - plasma dilué	25"	42"	60"
Plaquettes			180.000

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë, anurique, organique, isolée, survenue au décours d'une cholangiographie orale et d'évolution fatale.

D'importants troubles de l'hémostase font suspecter une coagulation intra-vasculaire dans la constitution de l'insuffisance rénale aiguë.

Une image néphrographique très nette est notée au cours de la cholangiographie.

OBSERVATION N° 12

GAB... Henri, 80 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Ethylique au long passé douloureux de l'hypochondre droit. Ce malade vasculaire connu (tension artérielle à 20/10) mais sans antécédents rénaux, ne suivait aucun traitement.

Fin Mai 1971, survient un syndrome douloureux de l'hypochondre droit, d'une intensité inhabituelle, qui fait pratiquer :

- dans un premier temps, une cholecystographie orale à l'Orabilix qui ne permet pas de visualiser la vésicule ;
- le lendemain, une cholangiographie intra-veineuse à l'Intrabilix^o qui ne la visualise pas non plus.

L'ACCIDENT IODE

Les suites immédiates ne sont marquées par aucun signe d'intolérance ; c'est le lendemain qu'apparaissent des vomissements abondants alors que l'on constate la constitution d'une anurie.

L'INSUFFISANCE RENALE

Lors de son hospitalisation, le 4ème jour d'anurie, et alors qu'il n'a subi aucun traitement, il présente :

- une anurie qui reste insensible au Lasilix (48 amp/j)
- une hyper-azotémie : 2,9 g/l
- une hyper-kaliémie : 5,5 mEq/l, nécessitant l'utilisation de résines échangeuses d'ions.

EVOLUTION

Une dialyse péritonéale sera placée le 6ème jour, mais l'évolution sera rapidement fatale avec l'apparition d'un syndrome abdominal et d'une confusion mentale.

Le malade décède le 9ème jour, en anurie et dans un tableau comateux.

ANATOMO-PATHOLOGIE

La vérification met en évidence :

- un adénocarcinome hépatique développé sur cirrhose ; ceci explique la rapidité d'apparition du coma et l'évolution fatale.

- sur le plan rénal :

. une glomérulonéphrite chronique, sclérosante, focale, ancienne, sans lésions récentes ;
. une sclérose artériolaire diffuse ;
. de nombreux cristaux dans la lumière tubulaire surtout au niveau de la portion distale. L'épithélium tubulaire est nécrosé en quelques points, notamment au niveau des dépôts cristallins ; cependant, la plupart des tubes restent normaux.

ETIO-PATHOGENIE

Malgré l'absence de mise en évidence biologique d'une hyper-uricémie et d'une caractérisation par une technique spécifique des cristaux intra-tubulaires, une néphropathie urique paraît possible.

Il existe également le 4ème jour, des troubles de l'hémostase, pouvant résulter d'une coagulation intra-vasculaire :

	Témoin	Malade 4ème jour
T. Quick	12"	14"
T. Howell	1'45"	2'
T. Céphaline Kaolin	43"	45"
Fibrinogène		3,15 g.
T. Thrombine sur plasma pur	18"	30"
T. thrombine sur plasma dilué	20"	24"
Proaccélérine		50 %
Proconvertine		60 %
Prothrombine		50 %
Plaquettes		80.000

CONCLUSION

Insuffisance rénale organique, anurique, survenue après la prise d'Orabilix° et d'Intrabilix° chez un insuffisant hépatique.

L'évolution défavorable permet de mettre en évidence une tubulonéphrite avec présence intra-tubulaire de cristaux ; il pourrait s'agir d'une néphropathie urique.

Sur le plan biologique, on note par ailleurs des signes en faveur d'une coagulation intra-vasculaire.

Il existe une sommation des risques :

- . insuffisance hépatique,
- . deshydratation,
- . cholecystographie orale puis I.V.,
- . néphroangiosclérose.

OBSERVATION N° 13

SAN... Joseph, 67 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Hypertendu depuis de nombreuses années, surveillé de façon irrégulière et ne suivant aucun traitement. Un bilan biologique pratiqué au début de 1971 montre une discrète insuffisance rénale. (Azotémie à 0,65 g/l).

Une poussée hypertensive en Mai 1971 nécessite son hospitalisation ; il présente alors :

- une hypertension artérielle à 25/12,
- une insuffisance cardiaque congestive avec sub-oedème pulmonaire et fond d'oeil au stade II,
- une défense au niveau de l'hypochondre droit et un sub-ictère.

La fonction rénale étant revenue à ses taux antérieurs, une cholecystographie orale est pratiquée devant la persistance du syndrome hépato-biliaire.

L'ACCIDENT IODE

Cet examen pratiqué avec de l'Orabilix° montre une vésicule exclue tandis qu'une nette image néphrographique est observée.

La cholecystographie n'est marquée dans l'immédiat par aucun signe d'intolérance ; le lendemain, le malade est anurique alors que l'état clinique demeure satisfaisant.

L'INSUFFISANCE RENALE

L'anurie constatée, un traitement diurétique est tout de suite institué (48 cg/jour de Lasilix°) malgré lequel une insuffisance rénale aiguë organique, à diurèse conservée se constitue :

- . ascension rapide de l'azotémie,
- . urée urinaire : 1g./24 H.
- . Na/K urinaire : 3.

EVOLUTION

Le malade est alors hospitalisé en Néphrologie :

- une laparoscopie et une P.B.F. montrent une cirrhose débutante et une vésicule non visible.

- l'azotémie atteint 3,5 g/l, la kaliémie 5 mEq/l ; une dialyse péritonéale est alors pratiquée du 6ème au 9ème jour et devra être renouvelée du 13ème au 15ème jour d'anurie.

- une montée de sonde permet d'éliminer une éventuelle origine rétentionnelle.

L'aggravation de l'insuffisance cardiaque, l'apparition d'une obnubilation avec un syndrome confusionnel et la persistance de l'insuffisance rénale aiguë, feront quitter le service au malade, le 16ème jour.

ETIO-PATHOLOGIE

La conduite à tenir dépendait de l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë :

- poussée évolutive d'une insuffisance rénale chronique arrivée à son stade ultime,

- survenue d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à l'Orabilix® et permettant de retrouver une certaine valeur fonctionnelle ; en faveur de cette hypothèse :

. l'excellente image néphrographique traduisant une surcharge anormale du produit de contraste biliaire dans les reins ;

. l'uricémie à 148 mg/l

. chez ce malade vasculaire, en insuffisance cardiaque, les modifications hémodynamiques dues à l'élimination du produit de contraste ont pu jouer un rôle déclenchant.

Une ponction biopsie rénale alors pratiquée, montre :

. une glomérulosclérose diffuse

. une atteinte tubulo-interstitielle fibro-infiltrative diffuse et de nombreux kystes colloïdes,

. une diminution de la perméabilité artériolaire par des lésions athéromateuses, des dépôts hyalins et la thrombose d'une artère juxta-glomérulaire.

Malgré la présence de signes histologiques de coagulation intra-vasculaire, celle-ci ne peut être affirmée en l'absence de bilan d'hémostase chez ce malade porteur par ailleurs d'une très importante néphropathie interstitielle chronique.

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë, anurique, terminale, survenue après une cholecystographie à l'Orabilix° chez un malade vasculaire, en insuffisance cardiaque et présentant un syndrome ictérique et douloureux de l'hypochondre droit.

La ponction biopsie rénale révèle une néphro-angiosclérose et une néphrite tubulo-interstitielle chronique.

La décompensation brutale des néphrons restants après l'absorption du produit de contraste pourrait être due à :

- une chute du débit sanguin rénal (insuffisance cardiaque, angiosclérose),
- une néphropathie urique aiguë (uricémie à 145 mg/l),
- une coagulation intra-vasculaire (dépôts hyalins et thrombose d'une artère justa-glomérulaire).

OBSERVATION N° 14

CAZ... Julie, 78 ans.

ANTECEDENTS CLINIQUES

Malade sans antécédents rénaux ni cardiovasculaires connus, présentant depuis plusieurs années de très importantes déformations articulaires et de volumineux tophi en relation avec une goutte "historique". La malade n'ayant jamais présenté d'épisodes douloureux, aucun traitement n'a été suivi.

Un syndrome diarrhéique important avec deshydratation nécessite son hospitalisation.

La malade rééquilibrée, un bilan général est entrepris pour évaluer le retentissement de la maladie goutteuse :

- uricémie : 10⁴ mg/l
- protidémie : 82 g/l
- hypergammaglobulinémie : 30 %
- myélogramme : normal
- fonction rénale :
 - . créatininémie : 27 mg/l
 - . N : 2,2 g/l
 - . Ca : 86 mg/l
 - . P : 45 mg/l
- U.I.V. : atrophie rénale bilatérale à contours réguliers. Aspect en faveur d'une néphropathie goutteuse chronique.

Une cholecystographie orale (6 g. d'iodate calcique : Solubiloptine^o) montre :

- une bonne opacification vésiculaire,
- pas d'obstacle.

L'ACCIDENT IODE

Une image néphrographie très intense fait d'emblée évoquer la possibilité d'une précipitation intra-tubulaire d'acide urique.

La malade est alors placée sous surveillance médicale continue qui permet de mettre en évidence un arrêt immédiat de la diurèse.

Aucun signe d'intolérance de la série allergique n'est observé.

L'INSUFFISANCE RENALE ET SON EVOLUTION

Six heures après l'ingestion du produit de contraste, alors que l'anurie était la seule manifestation clinique, la malade présente brutalement un état de choc, qui malgré une réanimation immédiate, est irréversible.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Très importantes lésions rénales associant :

- une néphroangiosclérose avec atrophie de la corticale et sclérose glomérulaire ;
- des dépôts abondants d'acide urique ayant entraîné une réaction macrophagique siégeant uniquement dans la médullaire qui montre par ailleurs une importante sclérose interstitielle, sans remaniement inflammatoire ;
- une néphrose osmotique intense.

Par ailleurs, il est noté une artériosclérose majeure et une pancréatite d'amont.

CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë, anurique, survenue après une ingestion de 6 g. de Solubiloptyne^o chez une malade hyper-uricémique et rapidement suivie d'un collapsus mortel.

L'anatomo-pathologie ne permet pas d'affirmer le diagnostic de tubulonéphrite urique aiguë, au niveau de reins de néphrite urique chronique ; une néphrose osmotique intense confirme l'importance de l'élimination urinaire du produit de contraste, ce qui avait été mis en évidence par la netteté des images néphrographiques, lors de la cholecystographie.

II - SYNTHESE GENERALE -

Il s'agit dans 9 cas, d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à des produits de contraste hydrosolubles, et dans 5 cas, d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à des produits de contraste biliaires ; nous étudierons séparément ces deux groupes puis nous en ferons une étude comparative.

1° - Insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste hydrosolubles.

a) Le terrain :

	Sexe - Age	Antécédents cliniques
Obs. 1	F. 62 ans	Insuff. card.- Pancréatite.- Suspicion hémopathie
Obs. 2	M. 45 ans	H.T.A. maligne opéré pour sténose de l'art. rénale
Obs. 3	M. 6 ans	Cardiopathie congénitale cyanogène
Obs. 4	F. 41 ans	Angor et insuffisance cardiaque
Obs. 5	F. 46 ans	H.T.A. - Pyélonéphrite chronique
Obs. 6	F. 39 ans	Diabète - Tuberculose pulm. Embolie pulm. post-op.
Obs. 7	F. 54 ans	Cystites - Lombalgies
Obs. 8	F. 35 ans	H.T.A. - Néphrite interst. chr. sans insuf. rénale
Obs. 9	M. 46 ans	H.T.A. sévère - Insuf. card. cong. artérite des M.I.

Dans 7 observations sur 9, il s'agit de malades polyartériels ayant présenté auparavant des manifestations cliniques de leur insuffisance vasculaire.

Les examens sont pratiqués après une diète hydrique de 12 heures qui, se surajoutant à l'état clinique antérieur, est responsable d'une deshydratation potentielle.

b) L'examen radiologique :

	Indication	Examen pratiqué	P.C. utilisé & dose
Obs. 1	Masse lombaire	Artério. globale	Angiographin° 150 ml
Obs. 2	Bilan artérite MI	Artério. globale (Sedlinger)	Telebrix° 30 50 ml
Obs. 3	Bilan insuf. card. cong. cyanogène	Angiocardiographie sous A.G.	Vasurix° 55 ml
Obs. 4	Bilan insuf. card.	Angiocardiographie	?
Obs. 5	Bilan P.N.C.	Artério. rénale	?
Obs. 6	Altération fonct. rénale	U.I.V.	?
Obs. 7	Lombalgies	U.I.V.	?
Obs. 8	Bilan H.T.A.	Artério-globale (Sedlinger)	?
Obs. 9	Bilan artérite	Artério. globale (Tech. Dos Santos)	?

Certains de ces examens révèlent des signes qui pourront par la suite expliquer en partie la survenue de l'insuffisance rénale aiguë :

- Obs. 2 : Thrombose de l'artère iliaque primitive droite.
- Obs. 6 : Rein droit exclu.
- Obs. 7 : Absence de sécrétion bilatérale chez un malade à la fonction rénale antérieurement normale, faisant envisager une anurie contemporaine de l'U.I.V.
- Obs. 9 : Thrombose de l'aorte sous-rénale.

Dans 3 cas, aucunes précautions préalables n'ayant été prises, il y a donc eu une surcharge inhabituelle en produit de contraste.

c) L'accident iodé :

	Examens antérieurs	Signes d'intolérance	Délais de l'I.R.A.
Obs. 1	1 U.I.V.	non	24 h.
Obs. 2	plusieurs U.I.V. et Art.	non	24 h.
Obs. 3	non	- Hyperthermie le soir	24 h.
Obs. 4	non	- Etat de choc (TA : 4cm hg) - Hyperthermie (T° : 40,5°)	Immédiate
Obs. 5	2 U.I.V. et 2 N.G.I.	- Erythrodermie intense - Vomissements - Céphalées	24 h.
Obs. 6	non	non	36 h.
Obs. 7	2 U.I.V.	- Etat de choc - Violentes lombalgies	Immédiate
Obs. 8	2 U.I.V.	- Malaise intense, chute T.A.	Quelq. h.
Obs. 9	1 U.I.V.	- Chute tensionnelle - Eruption de type urticar.	8 h.

Dans 6 observations, l'examen radiologique s'est accompagné de manifestations cliniques ayant attiré l'attention :

- Sont-elles des manifestations de la série allergique ?

Dans 4 cas, il y avait eu auparavant une sensibilisation possible au produit de contraste ; cependant, dans l'observation n° 4, aucun examen préalable n'a été pratiqué.

Parmi les observations sans signes d'intolérance, il y avait déjà eu des examens radiologiques dans 2 cas, et un seul malade n'avait jamais été exploré.

- Peuvent-elles expliquer la constitution d'une insuffisance rénale aiguë ?

Dans 2 observations, il y a eu un état de choc contemporain de l'examen et ayant nécessité une réanimation immédiate ; dans 2 autres cas, il s'agit d'une hypotension relative chez des malades présentant une hypertension artérielle sévère (chute de 5 points).

d) Caractères de l'insuffisance rénale aiguë :

	Fonct. rénale antérieure	Caractère de l'I.R.A.	Intensité du catabolisme	Epuration extra-rénale
Obs. 1	Normale (N:0,38 g/l)	Anurie	3ème j.: N:1,7g/1 K:6,3 mEq/1 RA : 10 mEq/1	non Décès 4è.j.
Obs. 2	Normale (Créat.:13mg/l)	Anurie	3ème j.: N:1,6g/1	3 séances HD
Obs.	Normale	Oligo-anurie	3ème j.: N:2,7g/1 K : 7,2 mEq/1	2 séances DP
Obs. 4	Normale	Anurie	3ème j.: N:2,5g/1 K : 5,7 mEq/1	5 séances HD
Obs. 5	P.N.C. (N : 0,5g/l)	Oligurie	3ème j.: N:3 g/1 K : 4,8 mEq/1 S. dilution	3 séances DP
Obs. 6	I.R. fonct. (N: 1,1 g/l)	Anurie org.	3ème jour : N : 2,8 g/1 K : 7 mEq/1	1 séance HD
Obs. 7	Normale	Anurie	5ème j.: N:2,5g/1	non
Obs. 8	Normale (N : 0,35g/l)	Anurie	3ème j.: N:2,2g/1	3 séances HD
Obs. 9	Normale (créat.:14mg/l)	Anurie	2ème j.: N:2g/1 K : 7 mEq/1	H.D.P.

Dans 6 cas, l'insuffisance rénale aiguë est survenue chez des malades à la fonction rénale normale ; dans 2 cas, il s'agit de malades à la fonction rénale à la limite de la normale et ayant une néphroangiosclérose ; dans 1 cas, il existe une insuffisance rénale fonctionnelle survenue au décours d'une embolie pulmonaire post-opératoire.

Ces insuffisances rénales aiguës sont dans l'ensemble caractérisées par l'intensité du catabolisme qui nécessite dans 8 cas sur 9, une ou plusieurs séances d'épuration extra-rénale.

Dans 7 cas, il y a eu une insuffisance rénale aiguë anurique et dans 2 cas, il y a eu une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, ceci malgré les essais de relance de la diurèse par l'épreuve au mannitol (4 cas) et/ou par le Furosémide (2 cas).

e) Evolution de l'insuffisance rénale aiguë :

	Durée	Evolution finale	Normalisation fonct. rénale
Obs. 1	4 jours	décès	non
Obs. 2	13 jours	guérison	non : fin 2è. mois (N:0,8g/l)
Obs. 3	10 jours	guérison	oui
Obs. 4	21 jours	guérison	oui
Obs. 5	24 jours	guérison	non : après 1 an : crét.22mg
Obs. 6	9 jours	décès	non
Obs. 7	10 jours	guérison	oui
Obs. 8	15 jours	guérison	non : après 1 an : créat.25mg
Obs. 9	52 jours	décès	non ; pris en charge en HDP

La gravité de l'insuffisance rénale aiguë ressort du fait que :

- 3 malades sont décédés au cours de l'insuffisance rénale aiguë.
- la durée de l'anurie est dans tous les cas supérieure à 10 jours, ce qui rend compte de la nécessité de pratiquer de nombreuses séances d'hémodialyse du fait de l'hypercatabolisme. La durée moyenne est de dix-sept jours et demi.

Dans 3 observations, les malades guérissent sans séquelles.

Dans 3 observations, il persistera une altération de la fonction rénale :

- un malade présente une néphroangiosclérose sévère qui décompensée à la suite de l'insuffisance rénale aiguë ;
- dans 2 observations, une nécrose corticale est suspectée devant la diminution progressive de la taille des reins, appréciée par des tomographies successives.

f) Anatomo-pathologie :

Un seul examen anatomo-pathologique a pu être pratiqué au décours des insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste hydrosolubles :

Il s'agit de l'observation n° 1 où une nécropsie a été pratiquée le 4ème jour et qui montra une néphrose osmotique intense chez une malade présentant par ailleurs un réticulosarcome.

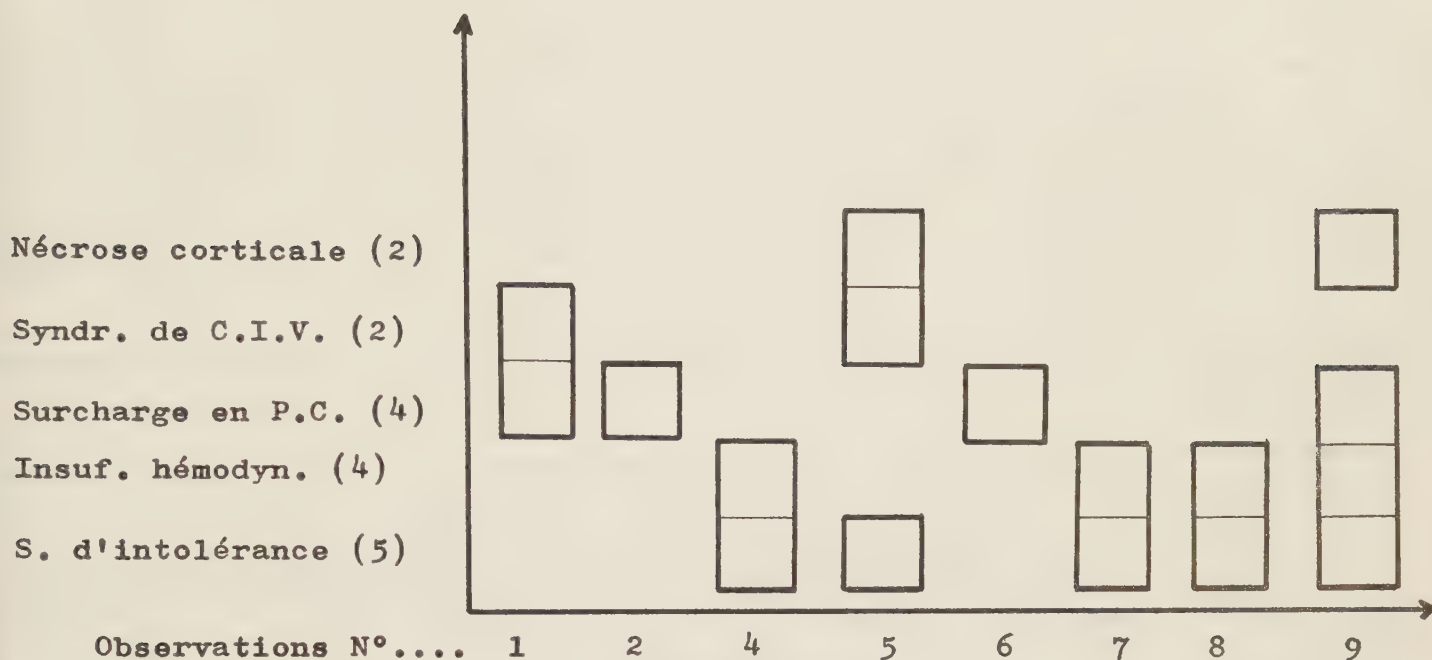
Le diagnostic de nécrose corticale a été porté dans les observations n° 5 et n° 9 sur des arguments radiologiques ; la preuve histologique n'a pas été faite.

g) Physio-pathologie :

Il apparaît après l'étude de ces dossiers, que l'on ne saurait invoquer un processus univoque dans la constitution de ces insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste hydrosolubles. De plus, la solidité de l'argumentation n'est souvent étayée que par des arguments indirects ou par des examens pratiqués à distance de l'accident.

	Hypothèses invoquées	Arguments proposés
Obs. 1	- S. de C.I.V. - Néphrose osmotique	- Bilan hémostase 2ème j. - Nécro. 4ème j.
Obs. 2	- Surcharge en P.C. des néphrons restants	- Néphroangiosclérose (PBR) - Thrombose iliaque (artério)
Obs. 4	- I.R.A. hémodynamique malgré réanimation précoce - Choc idiosyncrétique	- Collapsus - Pas d'examen radio. ant.
Obs. 5	- S. de C.I.V. - Nécrose corticale - Intolérance de type allerg.	- Bilan hémostase 5ème j. - Tomographies successives - S. cliniques contemporains examens radio. ant.
Obs. 6	- Surcharge en P.C. sur rein unique présentant une néphro-angioangiopathie diabétique	- U.I.V.
Obs. 7	- I.R.A. hémodynamique - Intolérance de type allerg.	- Collapsus - S. clin. et radio. ant.
Obs. 8	- I.R.A. hémodynamique - Intolérance de type allerg.	- Hypotens. art. relative - S. clin., radio. ant. et allerg. cutanée à Xylocaïne
Obs. 9	- Surcharge en P.C. (thrombose de l'aorte sous rénale) - Intolérance de type allerg. - I.R.A. hémodynamique sur rein néphroangioscléreux - Nécrose corticale	- Artério. - S. clin. et radio. ant. - Hypotens. art. relative - H.T.A. sévère - Tomographies successives

La fréquence des hypothèses invoquées est résumée dans le schéma suivant :



De l'étude des hypothèses proposées, il ressort que :

- dans 4 cas, un collapsus ou une insuffisance hémodynamique relative ont été accompagnés de signes d'intolérance au produit de contraste ; parmi ces observations, dans 3 cas, il n'y a pas eu de surdosage.

- les deux nécroses corticales ont été accompagnées par des signes d'intolérance.

Il apparaît impossible de proposer un mécanisme physio-pathologique univoque dans l'instauration de ces insuffisances rénales aiguës ; il semble en effet le plus souvent s'agir d'un ensemble de facteurs favorisants. Parmi ceux-ci, il faut insister sur le rôle que doit jouer l'état de déshydratation où se trouvent ces malades.

2° - Insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste à élimination biliaire.

a) Le terrain :

	Sexe - Age	Antécédents cliniques
Obs. 10	F. 63 ans	Insuffisance hépatique
Obs. 11	F. 58 ans	Bronchite chr., Insuf. card. et ictère rétent.
Obs. 12	M. 80 ans	Poly-vasculaire, cirrhose
Obs. 13	M. 67 ans	H.T.A., insuf. card. cong., ictère et dou.l.abd
Obs. 14	F. 78 ans	Goutte tophacée et hyperuricémie, S. diarrhé.

Il ressort de notre série de malades qu'il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë du troisième âge (la moyenne d'âge est de 69 ans).

L'état clinique lors de l'examen radiologique sous entend dans tous les cas une deshydratation qui est aggravée par la diète hydrique de 12 heures qui précède ces examens.

b) L'examen radiologique :

	Indication	Examen pratiqué	P.C. utilisé & dose
Obs. 10	S. dou.l. abdom.	Cholécysto. orale	Orabilix° : 4,5 g
Obs. 11	S. ictérique	Cholecysto. orale	?
Obs. 12	S. dou.l. abdom.	Cholecysto. orale puis I.V.	Orabilix° : ? et Intrabilix° : ?
Obs. 13	Défense hypoch. d. et sub-ictère	Cholecysto. orale	Orabilix : ?
Obs. 14	Bilan diarrhée	Cholecysto. orale	Solubiloptine°: 6 g.

Dans tous les cas une cholecystographie orale a été pratiquée dont une fois en association avec une cholecystographie intra-veineuse.

c) L'accident iodé :

	Image Nephro.	Opacificat. voies bil.	S. d'intolérance	Délai de l'I.R.A.
Obs. 10	oui	non	T° et frissons	24 h.
Obs. 11	oui	oui	non	24 h.
Obs. 12	?	non	non	24 h.
Obs. 13	oui	non	non	24 h.
Obs. 14	oui	oui perméables	non	Immédiate

L'insuffisance rénale aiguë est survenue dans tous les cas dans les 24 heures suivant la prise du produit de contraste ; dans 4 cas, il n'y a eu aucun signe clinique d'intolérance alors que dans une observation, il y a un syndrome fébrile contemporain de l'examen.

Dans deux observations seulement, il y a eu une opacification des voies biliaires et il y a toujours eu une bonne image néphrographique : ces deux faits impliquent une élimination anormale du produit de contraste au niveau des reins.

d) L'insuffisance rénale :

	Fonc. rénale antérieure	Fonction hépatique	Caratère de l'I.R.A.	Intensité du catabolisme
Obs. 10	Normale	Insuf. hép.	Oligo-anurie	8ème j. N : 3,8 g/l K : 5,4 mEq/l S. dilution
Obs. 11	Normale	Rétention biliaire	Anurie	3ème j. N : 2,5 g/l K : 6,2 mEq/l RA : 11 mEq/l
Obs. 12	Normale	Cirrhose	Anurie	4ème j. N : 2,9 g/l K : 5,5 mEq/l
Obs. 13	Discr.I.R.A. N : 0,65 g/l	Cirrhose	Anurie	6ème j. N : 3,5 g/l K : 5 mEq/l
Obs. 14	I.R. fonc.	Normale	Anurie	Décès à la 6ème h.

Dans tous les cas, sauf chez une malade présentant une importante hyperuricémie, l'insuffisance rénale aiguë est survenue chez des malades présentant une altération de leur fonction hépatique.

Dans 2 observations, il existe une altération antérieure de la fonction rénale.

Il s'agit dans 4 cas d'insuffisances rénales aiguës anuriques, caractérisées par l'intensité du catabolisme azoté. Dans la 5ème observation, où il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, l'intensité des désordres biologiques est moindre (la malade n'est hospitalisée que le 8ème jour).

e) Evolution de l'insuffisance rénale aiguë :

	Durée de l'IRA	E.E.R.	Evolution finale	Normalisation de la fonc.ren.
Obs. 10	10 j.	1 séance HD	Guérison	oui
Obs. 11	6 j.	non	Décès 6ème j.	non
Obs. 12	9 j.	1 séance DP	Décès 9ème j.	non
Obs. 13	16 j.	2 séances DP	Décès 16ème j.	non
Obs. 14	6 h.	non	Décès 6ème h.	non

L'évolution fut fatale à quatre de nos malades ; dans deux cas, le décès est survenu avant qu'une épuration extra-rénale ait été pratiquée. Dans tous les cas, on avait été frappé par l'intensité du catabolisme.

Une malade guérit sans séquelles, son état nécessita une séance d'hémodialyse mais elle présentait une oligurie et l'altération de son bilan biologique fut très progressive.

f) Anatomo-pathologie :

	Examen	Lésions en rapport avec l'IRA.	Lésions dues à des diathèses associées.
bs. 12	Nécro. 9ème j.	Nbrx cristaux intra-tubulaires Nécrose de l'épith. tubul. en qq. points. Nbx tubes normaux	- Adénocarcinome hép. - Néphroangiosclérose hypertensive
bs. 13	P.B.R. 10ème j.	Dépôts hyalins intra-artério. et thrombose d'une artère juxta-glomérulaire	- Tubulonéphrite interst. chron. Glomérulosclér. diffuse. Athérome.
bs. 14	Nécro. 6ème j.	Néphrose osmotique intense Importants dépôts intra-med. d'acide urique.	- Néphroangiosclérose ; Sclérose interst. Pancréatite d'amont.

Dans ces trois observations il existe des lésions qui sont manifestement antérieures à la constitution de l'I.R.A., mais elles peuvent être rendues responsables d'une surcharge des néphrons restants, en produit de contraste.

Dans deux cas, les lésions observées et la présence de cristaux, par ailleurs non formellement identifiés, sont en faveur d'une néphropathie urique aiguë.

Dans une observation, il est trouvé conjointement une néphrose osmotique intense.

Dans l'observation n° 13, il est trouvé des lésions artériolaires faisant évoquer une coagulation intra-vasculaire.

g) Physio-pathologie :

Le surdosage néphronique absolu ou relatif en produit de contraste est trouvé dans toutes les observations. Il est prouvé sur le plan anatomo-pathologique dans un cas et sur le plan radiologique dans quatre cas où il a été mis en évidence un néphrogramme immédiat, dense et persistant.

Une néphropathie urique aiguë est possible dans quatre observations, mais dans aucun cas, nous pouvons apporter des arguments incontestables en sa faveur.

Dans trois observations, il a été trouvé des signes en faveur d'une coagulation intra-vasculaire.

Toutes ces étiologies sont favorisées par l'état de déshydratation où se trouvent les malades au moment de l'examen.

	Hypothèses invoquées	Arguments proposés
Obs. 10	- Surcharge néphronique en PC - Tubulonéphrite urique aiguë	- 1 hép. Néphrogramme +++ - hématurie macr. contemporaine
Obs. 11	- Surcharge néphronique en PC - S. C.I.V.	- 1 hép. Néphrogramme +++ - Bilan d'hémostase 3ème j.
Obs. 12	- Surcharge néphronique en PC - Tubulonéphrite urique aiguë - S C.I.V.	- 1 hép. Cholecysto. orale & IV - Ana.path. - Bilan d'hémostade 4ème j.
Obs. 13	- Surcharge néphronique en PC -Tubulonéphrite aiguë urique - S C.I.V.	- 1 hép. IRC, Néphrogramme ++ - Hyperuricémie : 145 mg/l - Ana. path; pas de B. hémostase
Obs. 14	- Surcharge néphronique en PC - Tubulonéphrite urique aiguë	- Néphrogramme +++ - Ana.path. - Hyperuricémie - Ana.path.

3° - Synthèse. : Etude comparative des insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste.

a) Problème de la surcharge néphronique :

Elle est trouvée dans 4 cas avec les produits de contraste hydrosolubles et dans tous les cas, avec les produits de contraste biliaires.

Sur le plan anatomo-pathologique, une néphrose osmotique est trouvée avec les deux types de produit de contraste.

Cette surcharge absolue ou relative, au niveau des néphrons, est peut-être responsable d'une atteinte toxique au niveau des cellules tubulaires.

b) Place des phénomènes d'intolérance :

Nous n'avons jamais eu de signes d'intolérance avec les produits de contraste biliaires, par contre, dans 5 observations, d'insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste hydrosolubles, il existe des signes contemporains d'intolérance de type allergique dans 4 cas et idiosyncrétique dans un cas.

Dans quatre cas, les signes d'intolérance se sont accompagnés d'une chute tensionnelle pouvant être à elle seule responsable d'une insuffisance rénale aiguë hémodynamique.

c) Place des phénomènes de coagulation intra-vasculaire :

Les bilans d'hémostase ont toujours été pratiqués à distance de l'accident initial ; dans de nombreuses observations, les bilans ne nous sont pas parvenus. Malgré ces inconvénients, des signes en faveur d'une coagulation intra-vasculaire ont été rencontrés dans 5 observations.

Qu'il y ait eu ou non une coagulation intra-veineuse, il reste impossible de dire si ces troubles de l'hémostase sont responsables de la constitution de l'insuffisance rénale aiguë ou s'il s'agit d'un signe accompagnateur.

L'évolution des insuffisances rénales aiguës ayant présenté des troubles de l'hémostase, est plus sévère, puisque 4 malades décéderont, un malade présentera une nécrose corticale. Dans le seul cas où il y a eu restitution "ad-integrum" de la fonction rénale, un traitement héparinique a été pratiqué pendant quinze jours.

d) Problème de la néphropathie urique :

Ce n'est seulement que dans les insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste biliaires que cette hypothèse a pu être retenue, dans quatre cas.

Conclusion

Dans tous les cas de notre série, les insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste, sont caractérisées par la longueur ou la gravité de leur évolution et par l'intensité du catabolisme.

Ces deux séries d'insuffisances rénales aiguës ont en commun la place prise par tous les facteurs favorisant une élimination néphronique trop importante de produit de contraste, ainsi que par l'existence de troubles de la coagulation dans les cas les plus sévères.

Certaines hypothèses ne semblent par contre être rencontrées qu'avec un type de produit de contraste :

- . Intolérance de type allergique ou idiosyncrétique avec les produits de contraste hydrosolubles.

- . Néphropathie urique aiguë avec les produits de contraste biliaires.

CHAPITRE II

ETUDE DE LA LITTERATURE

I - INSUFFISANCES RENALES AIGUES SECONDAIRES AUX PRODUITS
DE CONTRASTE HYDROSOLUBLES -

1 - Fréquence générale des accidents aux produits
de contraste hydrosolubles.

- En 1954, l'enquête française de Colliez (36) portant sur environ 300.000 urographies intra-veineuses, montre que le risque léthal est de 1/40.000.

L'insuffisance rénale aiguë n'est pas mentionnée parmi les étiologies reconnues (O.A.P., accidents nerveux d'origine centrale, mort subite).

- En 1957, Mac Affee (129) fait une enquête aux Etats-Unis, portant sur 11.750 aortographies abdominales :

- . la morbidité est de 1 %. Sur 135 complications, 39 sont d'origine rénale, dont 12 sont mortelles.

- . les produits de contraste incriminés sont :

- Urokon 70° dans 19 cas
- Neoipax 79° dans 3 cas
- Diodrast 70° dans 15 cas.

- . les autres complications sont essentiellement d'ordre neurologique et cardio-vasculaire. Elles sont responsables des 15 autres décès.

- En 1958, Pendergrass publie une statistique portant sur 11.546.000 urographies intra-veineuses pratiquées aux Etats-Unis et au Canada :

- . il est fait état de 99 cas mortels : 1/116.626 examens,
- . 75 % des décès ont lieu dans les trois premières minutes.

- En 1962, Shaen (179) publie la statistique suivante, sur les incidents dûs à l'urographie intra-veineuse :

- . réactions légères : 7 à 17 %
- . réactions graves : 4 à 35/10.000
- . accidents mortels : 8,6 à 13,5/1.000.000.

L'insuffisance rénale aiguë n'est pas citée par cet auteur, parmi les causes de décès qui sont : collapsus - bloc cardiaque - arrêt respiratoire - oedème de la glotte - oedème pulmonaire - oedème cérébral.

A vrai dire, cet auteur ne tient compte que de la morbidité survenant dans les heures suivant l'urographie intra-veineuse.

- En 1965, Toniolo publie que le risque léthal est de 1/85.000 pour les urographies intra-veineuses et de 1/4.067 pour les angiographies.

- En 1966, Wolfrohm (211) publie une enquête portant sur 912.300 urographies intra-veineuses pratiquées en France, de 1955 à 1965 :

- . 166 réactions sévères (1/2.850) et 15 mortelles (1/61.000) sont rapportées.

- . les cas mortels sont dûs à :

- un collapsus dans 8 cas
- un O.A.P. dans 4 cas
- une syncope dans 3 cas.

- . dans 2 cas seulement, sur 258, il y a eu une anurie.

- En 1970, Ansell (3) publie une statistique portant sur 318.500 urographies intra-veineuses. Il note :

- . 24 réactions sévères (1/14.000)

- . 8 décès (1/40.000).

Parmi les décès, il y a eu dans un cas décompensation d'une insuffisance rénale chronique.

- En 1972, Kleinknecht (107, 108) publie une statistique portant sur 300 malades en insuffisance rénale chronique ayant subi une urographie intra-veineuse :

- . dans 9 cas, une oligoanurie transitoire s'est installée dans les 72 heures.

- . un collapsus, un état de choc ou des manifestations d'intolérance n'ont jamais été constatés.

De l'étude des statistiques mondiales portant sur les accidents secondaires aux produits de contraste hydrosolubles, il ressort que :

- * L'atteinte rénale est très rarement mise en cause.

- * L'insuffisance rénale aiguë ne paraît devoir être reliée à des phénomènes allergiques aux produits de contraste.

- * Ces statistiques paraissent donner un mauvais reflet de l'incidence du produit de contraste sur la fonction rénale car, alors qu'elles n'en font guère mention, il a été publié pendant ce temps dans la littérature mondiale, de nombreuses observations d'insuffisance rénale aiguë secondaire au produit de contraste.

2 - Etude clinique des cas d'insuffisances rénales
aiguës secondaires au produit de contraste,
publiés dans la littérature -

Nous n'avons fait figurer dans notre tableau d'ensemble que les observations qui comportent un minimum de renseignements cliniques. C'est ainsi que seulement 50 cas ont été retenus.

L'étude de cette série d'observations permet de faire une synthèse des caractères les plus souvent rencontrés. Cependant, certains renseignements ne figurant pas dans toutes les observations, les pourcentages que nous donnons doivent être rapportés à la fraction des observations où ils figurent.

Cette étude comprend :

A - Tableau résumé des observations publiées

B - Etude clinique analytique :

- a) Antécédents
- b) L'examen radiologique :
 - indication de l'examen
 - examen pratiqué
 - produit de contraste utilisé
 - renseignements fournis.
- c) L'accident iodé
 - modifications tensionnelles
 - autres manifestations d'intolérance.
- d) L'insuffisance rénale
 - azotémie antérieure
 - protéinurie antérieure
 - délais d'apparition de l'I.R.A.
 - azotémie maximum
 - ionogramme
 - durée de l'I.R.A.
 - épuration extra-rénale
 - évolution finale.

- o -

A - Tableau résumé des observations publiées :

- 1954 - ALWALL & COLL. (2)

	Obs. N° 1	Obs. N° 2	Obs. N° 3	Obs. N° 4	Obs. N° 5
Age et sexe	54 ans (M)	9 ans (M)	20 ans (F)	7 ans (M)	66 ans (M)
Antécédents			S. hémorragique cutané		
Indication de l'examen	papillome du bassin	- Enurésie - Bactériurie - Gros rein	Anévrisme artério-veineux	Coarctation aortique	- Cystites - S. expansif rénal
Examen et P.C.	1 U.I.V. ; 1 U.P.R. 2 Artério. ? + Umbradil 70	2 U.I.V. ; artério- + Artério./A.G. 22 ml Umbradil	Artério.(Sedlinger) Umbradil°	Angiographies sous A.G. 40 ml Umbradil	U.I.V. + artério. (Sedlinger) Trijodyl
Renseignements fournis	Intervention au décours de l'artério.	?	Néphrogramme persistant plus de 3 jours	P.C. dans l'intestin le 6ème jour	Reins normaux
Modif. T.A.	?	?	?	?	?
Vomissements S. d'intolérance	? Allergie à la Penicilline	oui non	oui non	oui Obnubilation	oui -céphalées - T° -érythème gen. +++
Azotémie ant.	normale	normale	normale	?	?
Protéinurie ant.	++	+	?	?	?
Délais	Oligurie 24ème h. 9g./l	Oligurie 24ème h. 3,6 g./l	Anurie 24ème h. 3,9 g/l	Anurie 24ème h. 4,5 g./l	Anurie 24ème h. ?
Azotémie max.	Hyperkaliémie	?	?	?	Hyperkaliémie
Ionogramme	Oui / 37 jours	Non / 10 jours	Non / 9 jours	Non / 10 jours	Oui / 35 jours.
E.E.R. / durée	Décès 37ème jour	Guérison	Guérison	Guérison	Décès 35ème jour

...	- I954 - JOHNSON (95)	- I954 - WERKO (in 92)	- I954 - JOSSELYN (97)	- I955 - LODIN (128)	- I955 - WEYDE (210)
Obs. N° 6	Obs. N° 7	Obs. N° 8	Obs. N° 9	Obs. N° 10	Obs N° 11
58 ans (F)	63 ans (F)	16 ans (F)	?	?	38 ans (F)
- HTA (23/12) - Fracture spontanée tête fémorale	"Néphrite" dans l'enfance				H.T.A.
S. expansif du rein droit	Douleurs abdominales	Coarctation aortique	Pyélonéphrite	Gros rein	Bilan H.T.A.
U.I.V. + Artério (Sedlinger) Umbradil°	U.I.V. + aorto/AG (Sedlinger) Umbradil 70 (30ml)	Aortographie 50 ml Umbradil 70	Aortographie trans-lombaire 15 ml Neoipas 75	Aortographie trans-lombaire 40 ml Umbradil 70	Aortographie trans-lombaire 60 ml Diodone°
Tumeur rénale	Tumeur rénale	?	Injection au niveau de l'artère rénale d'un rein unique.	Hypernéphrome	?
?	non	?	?	chute T.A.	non
non	Importants	Importants	?	?	non
?	?	Obnubilation	?	?	Hyperthermie (39°)
?	0,32 g/l	?	I.R.C.	?	0,23 g/l
?	non	?	oui	?	?
Oligurie 24ème h.	Oligurie 24ème h.	I.R. diurèse cons.	?	Oligurie 24ème h.	Oligurie 24ème h.
2,4 g/l	3 g./l	2,2 g/l	?	1,1 g/l	1,55 g/l
?	Acidose	?	?	?	?
non / 3 jours	non / 3 jours	non / 14 jours	non / 26 jours	non / 5 jours	non / 4 jours
Guérison	Séquelles : C. créat. 85ml/mn	Guérison	Décès le 26ème j.	Guérison	Décès

	- I955 - RICHES (172)		- I954 - IDBHORN (92)		- I955 - BARNES (92)		- I956 - BERG (9)	
	Obs. N° 12	Obs. N° 13	Obs. N° 14	Obs. N° 15	Obs. N° 16	Obs. N° 17		
47 ans (M)	50 ans (M)	58 ans (F)	9 ans (M)	57 ans (M)	?			
Tuberculose rénale	Gros reins	H.T.A.	Enurésie					
Aorto. (Sedlinger) Diodone 70°	Aortographie trans-lombaire 30 ml Diodone	Aorto. / A.G. (Sedlinger) 60 ml Umbradil°	Aorto. / A.G. (Sedlinger) 22 ml Umbradil°	Aortographie 55 ml Iodopyracet°			Aortographie trans-lombaire 40 ml Urokon 70°	
Injection dans l'artère rénale gauche			Cathétérisme direct du rein restant					
non	?	dim. TA : 23 15	Hypo. T.A.					
non	?	oui	non	?			?	
non	?	non	?	?			?	
?	?	?	Normale	?			?	
?	?		?	?			?	
Anurie 24 h.	Anurie	Oligurie 24 h.	Anurie immédiate	?			?	
?	2,45 g/l	3 g/l	2,4 g/l	?			?	
?	?	?	?	?			?	
? / ?	? / 13 j.	non / 4 j.	non / 3 j.	? / 8 j.			? / ?	
Séquelles: inf. R.	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison			Décès	

- 1957 - CRAWFORD (39)				- 1957 - ROY (	- 1957 - DORMANDY (	- 1957 - PERILLIE (156)
Obs. N° 18	Obs. N° 19	Obs. N° 20	Obs. N° 21	Obs. N° 22	Obs. N° 23	
54 ans (M)	44 ans (M)	37 ans (M)	36 ans (M)	42 ans (F)	54 ans (M)	
- H.T.A. - Artérite M.I.		Claudication intermittente			Myélome	
Occlusion carrefour aortique ?	- douleurs abd. - anévrisme aorte abdominale	Bilan C.I.			- douleurs lomb. - bilan protéinurie	
Aortographie trans-lomb. / A.G. 90 ml Urokon 70	Aorto / AG 40 ml Urokon	Aortographie trans-lomb. / A.G. 15 ml Urokon 70	Aortographie 50 ml Acetrizoate de sodium	Aortographie 60 ml Diodone et Acetrizoate	U.I.V. + lavement salé pour prép. Acétrizoate Na	
Occlusion aort. au niveau de la 3ème vert. lomb.		Injection en face des artères rénales	Injection au niveau des artères rénales	Injection dans l'artère rénale	Bonnes radio.	
H.T.A.: 15/10 à 22/12	?	?	?	?	?	?
non ?	non ?	non ?	?	?	oui +++ ?	
Normale	0,16 g/l	Normale	?	?	0,33 g/l	
non	non	non	?	?	?	
Oligurie 24 ème h.	Anurie immédiate	Diurèse conc.	?	?	Oligurie progressive	
2,4 g/l	1 g/l	?	?	?	3 g/l	
?	?	?	?	?	Deshydratation	
non / 13 jours	non / 3 jours	non / ?	?	? / 8 jours	non / 8 jours	
Décès	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Décès 3ème mois	

- 1954 - BARTELS (In 156)	- 1957 - MYRHE (In 156)	1957 - MYRHE (In 156)	- 1957 - KILMANN (156)	- 1966 - STARK (156)	- 1968 - BERGMAN -12
Obs. N° 24	Obs. N° 25	Obs. N° 26	Obs. N° 27	Obs. N° 28	Obs. N° 29
69 ans (M)	70 ans (M)	42 ans (M)	36 ans (M)	57 ans (M)	52 ans (M)
Myélome	Myélome	Ulcère Myélome	Myélome	H.T.A. Insuf. card.	Diabète
Asthénie Gros rein	Lombalgie			Bilan H.T.A. Petit rein gauche à l'U.I.V.	Bilan d'I.R.C.
U.I.V. Diodone°	U.I.V. Nocotraste°	U.I.V. Diodone °	U.I.V. Iodopyracet	Artériographie (Sedlinger) 30 ml Diatrizoate	U.I.V. / Perfusion 150 ml Renografin
Radios médiocres	Bonnes radios			Sténose serrée	
?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	0,23 g/l	?
1 g/l	P.B.J. : 1,8 g/l	P.B.J. : 1,2 g/l	P.B.J. : 12 g/l	++	+++
? / ?	? / ?	? / ?	? / ?	Oligurie 24ème h.	Oligurie 24 ème h.
?	?	?	?	Créat. : 200 mg/l	?
?	?	?	?	?	?
? / 40 jours	? / 11 jours	? / ?	? / 9 jours	? / 11 jours	non / 3 jours
Décès 40ème jour	Décès 11 ème jour	Guérison	Décès 9ème jour	Favorable	Guérison

- 1968 - LARCAN & COLL. (114)			- 1970 - NAWAR (149)		- 1970 - MAC-EVOY (132)		- 1971 - BORRA (In 50)	
Obs. N° 30	Obs. N° 31	Obs. N° 32	Obs. N° 33	Obs. N° 34	Obs. N° 35			
53 ans (M)	71 ans (F)	56 ans (M)	74 ans (M)	67 ans (F)	49 ans (F)			
Artérite MI	Artérite M.I. H.T.A.	H.T.A. Claud. interm.	H.T.A. Polyurie	Myélome				
Bilan artérite	Bilan artérite	Petit rein à 1'U.I.V.	S. expansif rein gauche à 1'U.I.V.	S. expansif à 1'U.I.V.				
Aortographie ?	Aortographie/A.G. ?	Aortographie ?	Aortographie + artério. sélect. ?	Artério. sélect. ?	Artériographie 137 ml Rénographin°			
Normale	?	Sténose aorte sous rénale	Sténose artère rénale gauche Kyste à droite.	Hypernéphrome			?	
Vomissements ++	Vomissements +	Vomissements +++					?	
?	?	Douleurs abdom.	?	?	Eruption cutanée			
?	?	1 g/l	0,69 g/l	0,23 g/l	0,3 g/l			
?	++	non	?	Prot. B.J. +++	non			
Oligurie progressive	Oligurie 24è. h.	Oligurie 24è. h.	?	?	Oligurie 24 è. h.			
3,9 g/l	5,6 g/l	2 g/l	2,8 g/l	3,8 g/l	?			
Hyperkaliémie	Hyperkaliémie Acidose	?	?	?	?			
oui / 20 jours	non / 3 jours	non / 50 jours	1 D.P. 14 jours	? / 15 jours	A DP + RA / 35 jours			
Décès 20ème jour	Décès 3ème jour	Décès 50ème jour	Guérison	Séquelles	Guérison			

- 1971 - DUDZENSKY & COLL. (50) - 1972 - KLEINKNECHT - JUNGERS - MICHEL (I07-I08)

Obs. N° 36	Obs. N° 37	Obs. N° 38	Obs. N° 39	Obs. N° 40	Obs. N° 41
80 ans (M)	54 ans (F)	39 ans (M)	65 ans (M)	29 ans (M)	63 ans (F)
Tachycardie Vomissements	H.T.A.	I.R.C. diabétique	G.N.C. Goutte	Reins polykystiques	N.I.C. Goutte Trait. diurétique
Bilan gen.	Bilan H.T.A.	Bilan I.R.	Bilan I.R.	Bilan I.R.	Bilan I.R.
U.I.V. Hte dose	U.I.V. Iothalamate 100 ml	U.I.V. / perfusion Iothalamate	U.I.V. / perfusion Iothalamate	U.I.V. / perf. Iothalamate	U.I.V. / perfusion Iothalamate
?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?
Normale	0,54 g/l	2,6 g/l	2,15 g/l	1,7 g/l	1,6 g/l
? ; déshydratat.	? ; déshydratat.	? ; déshydratat.	? ; Hyperuricémie	? ; Hyperuricémie	Déshydratation ? ; Hyperuricémie
Oligurie ?	Oligurie 24ème h.	Anurie			
?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?
I.D.P. / ?	non / 3 jours	D.P. / 18 jours	H.D. / 5 jours	D.P. / 16 jours	D.P. / 6 jours
Guérison	Guérison	H.D.P.	Guérison	Guérison	Guérison

Obs. N° 42	Obs N° 43	Obs. N° 44	Obs. N° 45	Obs. N° 46	Obs. N° 47
12 ans (F)	31 ans (M)	38 ans (F)	65 ans (M)	48 ans (F)	74 ans (F)
			Goutte	Diabète	H.T.A. Diabète
Hypoplasie rénale cong.	M.I.C.	Hypoplasie rénale cong.	I.R.C.	Néphropathie diabétique	Bilan d'I.R. modérée
U.I.V. / perf. Iothalamate	U.I.V. / perf. Iothalamate	U.I.V. / perf. Diatrizoate	U.I.V. / perf. Diatrizoate	U.I.V. / perf. Diatrizoate	U.I.V. / perf. 120 cc. Contrix 28
?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	non
?	?	?	?	?	non
?	?	?	?	?	?
1,05 g/l	0,8 g/l	2 g/l	1,85 g/l	0,8 g/l	créat. 0,16 mg/l
? ; Hyperuricémie	? ; Deshydratation ; Hyperuricémie	? ; Deshydratation ; Hyperuricémie	? ; Deshydratation ; Hyperuricémie	? ; Deshydratation ; Hyperuricémie	?
?	?	?	?	?	Anurie 24ème heure
?	?	?	?	?	1,7 g/l
?	?	?	?	?	Hyperkaliémie Acide
non / 5 jours	non / 3 jours	Oligurie Transitoire	non / 3 jours	H.D. / 6 jours	D.P. / 3 jours
Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison

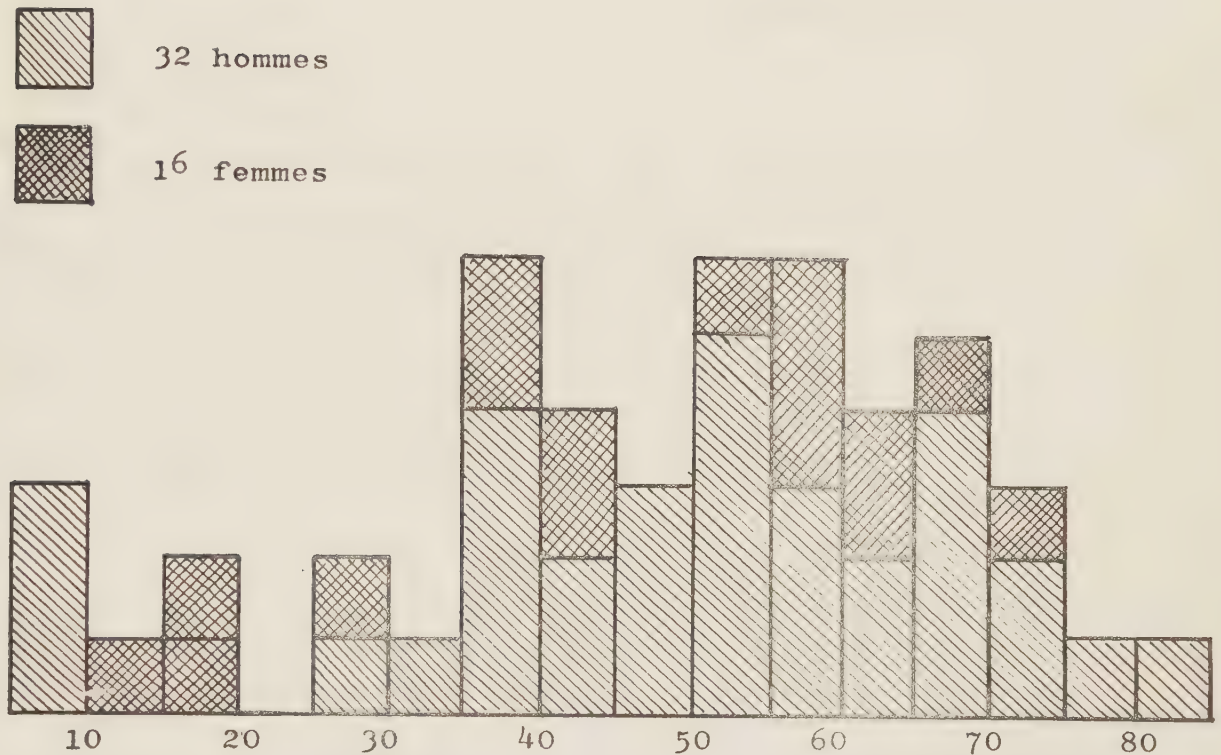
- I972 - LARCAN & COLL. (116)			- I974 - KLEINKECHT (108 bis)
Obs. N° 48	Obs. N° 49	Obs. N° 50	Obs. N° 51
27 ans (F)	81 ans (M)	43 ans (F)	71 ans (F)
Grossesse en cours		Cardioangiosclérose	Polyarthrite traitée par sel d'or Butazolidine - Prednisène.
Lombalgies	Insuffisance rénale fonct.	Douleurs abdominales Pancréatite ?	Bilan infection urinaire
U.I.V.	U.I.V. Radioselectan	Artériographie	U.I.V. Iothalamate 40 ml
Absence de sécrétion bilatérale			
?	non	?	HTA transitoire
?	?	?	Dyspnée- O.A.P. bronchospasme
?	?	?	Acanti-Iothalamate
0,6 g/l	I.R.C.	Normale	Normale
oui	?	?	non
Diurèse conc.	Diurèse conc.	Diurèse conc.	2 h.
2,6 g/l	2,83 g/l	2,37 g/l	
acidose	acidose	acidose	
D.P. / ?	D.P. / ?	non / 6 jours	5 RA / 12 jours
Guérison	Décès	Guérison	Guérison

B - Etude clinique analytique

- Le terrain :

La fréquence est variable suivant le sexe :
32 hommes pour 15 femmes ; la fréquence suivant l'âge , se fait de façon homogène, avec un maximum dans les tranches d'âges où les examens radiologiques sont le plus fréquemment pratiqués.

. Fréquence suivant l'âge et le sexe



- 51 insuffisances rénales aiguës après produit de contraste à élimination rénale.

. Les diathèses associées sont :

- . hypertension artérielle : 10 cas
- . artérite : 4 cas
- . myélome : 6 cas
- . diabète : 4 cas
- . goutte : 2 cas
- . insuffisance rénale chronique : 12 cas.
- . polyarthrite rhumatoïde : 1 cas.

- Les examens pratiqués :

- Dans 21 cas, il s'agit d'urographies intra-veineuses, dont 11 ont été faites sous perfusion.

- Dans 29 cas, il s'agit d'angiographies :

- . 8 ont été pratiquées par la technique de Sedlinger ;
- . dans 6 cas, il s'agit d'aortographies translombaires. (Technique de Dos Santos).

Ces examens ont eu lieu au moins dix fois sous anesthésie générale.

- Les indications :

Elles sont variables :

- 13 bilans d'insuffisance rénale chronique
- 4 bilans d'hypertension artérielle
- 9 gros reins
- 6 syndromes douloureux lombaires
- 11 bilans artériels d'étiologies variées (artérite - occlusion artérielle - anévrysme artério-veineux)
- 2 cardio-angiographies
- 1 bilan de protéinurie
- 1 bilan de tuberculose
- 1 papillome du bassinet.

Parmi les malades décédés, les motifs de l'examen sont :

- bilan d'artérite dans 3 cas et obstruction du carrefour iliaque dans 1 cas.
- myélomes multiples dans 4 cas.
- pyélonéphrite chronique dans 2 cas.
- papillome du bassinet dans 1 cas.

- Les produits de contraste responsables :

Il ne paraît pas y avoir de molécule dominante par sa fréquence :

P.C. diiodés	P.C. triiodés
- Iodopyracet : 18 cas	- Acétrizoate : 6 cas - Diatrizoate : 7 cas - Iothalamate : 13 cas

Il n'a pas été trouvé d'insuffisance rénale aiguë secondaire à l'emploi des produits de contraste les plus fréquemment utilisés, actuellement du groupe du Metrizoate, de l'Iodamide et de l'acide Ioxitalamique.

- Les doses utilisés :

D'importantes doses de produit de contraste ont souvent été utilisées :

- soit que les examens aient été répétés,
- soit qu'une injection prévue pour une aortographie globale ait été accidentellement injectée dans les artères rénales.

Dans au moins 11 urographies intra-veineuses sur 20, il s'agit d'urographies intra-veineuses par perfusion ; dans 13 cas, il s'agit d'insuffisants rénaux chroniques chez qui les doses habituelles de produit de contraste n'ont pas été modifiées.

- Signes d'intolérance aux produits de contraste :

- . Modifications tensionnelles :
 - collapsus ou hypotension : 4 observations
 - un accès hypertensif.
- . Vomissements :
 - présents dans 9 observations
 - leur absence est signalée dans 5 cas.
- . Rush exanthéniforme : 2 observations.
- . Elevation thermique : 2 cas.
- . Obnubilation : 2 cas.
- . Violentes douleurs abdominales : 1 cas.
- . Bronchospasme - Oedème pulmonaire : 1 cas.

Dans une des observations d'Alwakk (2) sont trouvés des signes évoquant une allergie : céphalées - exanthème généralisé - température ; l'insuffisance rénale aiguë est survenue après une injection de 50 ml de Trijodyl chez un malade ayant déjà eu des examens radiologiques.

Kleinknecht et C° (108 bis) mirent en évidence en 1974, chez une malade ayant présenté un bronchospasme et un oedème pulmonaire précédant l'insuffisance rénale aiguë, des anticorps anti-Iothalamate. (Cf. Chapitre III).

- Caractères de l'insuffisance rénale aiguë :

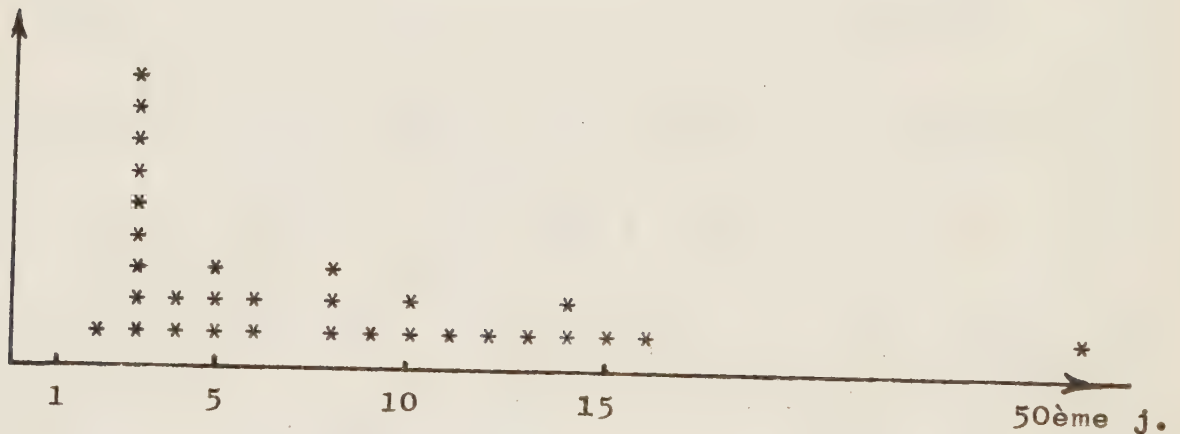
a) délais d'apparition de l'insuffisance rénale aiguë et caractères de la diurèse :

- . anurie immédiate : 2 cas
- . anurie apparaissant dans les 24 H. : 7 cas
- . oligoanurie apparue dans les 24 H. : 16 cas
- . insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée : 7 cas.

Dans 18 observations, ces renseignements ne sont pas fournis.

b) durée de l'insuffisance rénale aiguë :

. Durée de l'insuffisance rénale aiguë chez les malades ayant guéri :

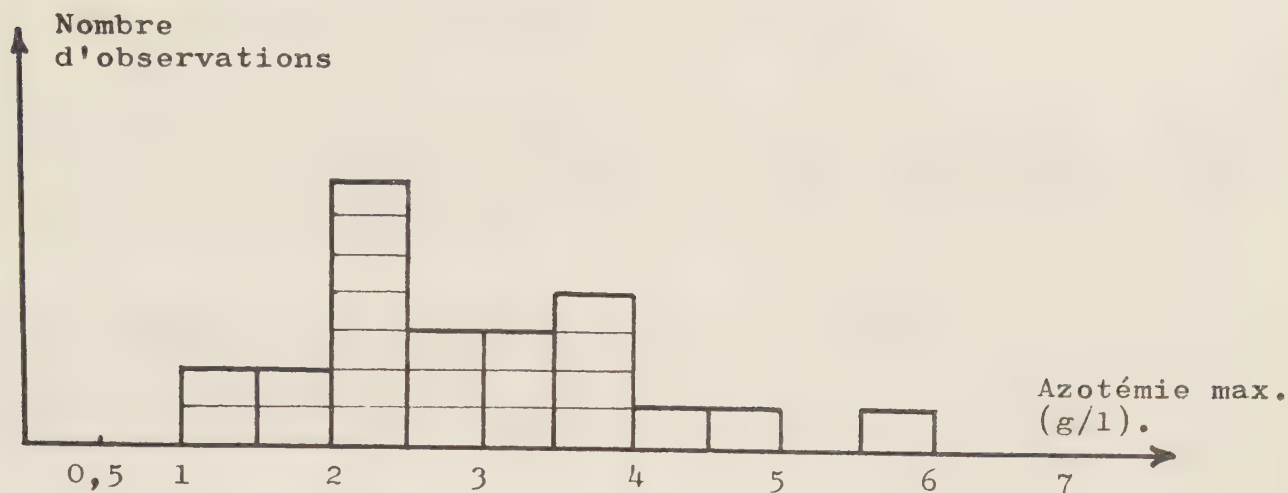


. Durée de l'évolution de l'insuffisance rénale aiguë des malades décédés :



c) Intensité des troubles métaboliques :

Une séance d'épuration extra-rénale a été nécessaire dans au moins 13 cas.



Dans 4 cas, une hyperkaliémie est notée et dans 6 cas, il existe une acidose.

Les troubles du sédiment urinaire sont fréquents :

- . une hématurie est signalée 11 fois, coexistant 8 fois avec une leucocyturie.
- . dans 2 cas, une cylindrurie est notée.
- . une protéinurie est trouvée dans 16 cas.

- Evolution de l'insuffisance rénale aiguë :

- Guérison ou retour à l'état antérieur : 28 cas
- Décès : 11 cas
- Séquelles : 5 cas
- Hémodialyse périodique pour décompensation d'une insuffisance rénale chronique : 1 cas.

3 - Etude anatomo-pathologique.

A - Etude analytique des données histologiques de la littérature :

En dehors des observations qui sont systématisées dans le tableau suivant, certains autres auteurs apportent des renseignements histologiques intéressants :

- Gruskin et C° (83)

Chez 34 enfants décédés après angiocardiographies, les nécropsies faites systématiquement ont montré :

- . 3 nécroses médulaires
- . 4 vacuolisations intenses de l'pithélium tubulaire proximal.

Ces auteurs étudiant l'action des produits de contraste au niveau du rein de cochonnet, constatèrent des lésions constantes de néphrose osmotique : dilatation tubulaire focale et vacuolisation des cellules tubulaires proximales.

- Périllé (156) dans une observation personnelle, et citant les observations de Kilmann (1 obs.) Myrhe (2 obs.) Bartels (1 obs.) constate que chez les malades atteints de myélomes multiples avec protéinurie de Bence Jones, on a toujours trouvé à la nécroscopie des tubes rénaux remplis de moulages.

- Gottlob (80) constatant de façon très fréquente une altération de l'endothélium tubulaire après produit de contraste, propose que la non desquamation des cellules tubulaires, après injection de nouveaux produits de contraste, serve de test d'inocuité.

- ALWALL (2) - 1954 -

- . Obs. N° 1 - Nécro : 37ème jour.

Macroscopie : hématome + abcès rétro-péritonéal
- tubulonéphrite prononcée en voie de régénération.

- . Obs. N° 5 - Nécro : 35ème jour.

- tubulonéphrite en voie de régénération.
- pyélonéphrite avec abcès.

- JOSSELON (97) - 1954 -

- . Obs. N° 9 - Nécro. : 26ème jour.

- atteinte glomérulaire et tubulaire toxique prononcée.
- pyélonéphrite et néphrosclérose.

- WEYDE (210) - 1955 -

- . Obs. N° 11 - Nécro. : ?

- infarctus rénal.

- CRAWFORD - 1957 -

Nécro. : 13ème jour.

- gros reins avec micro-hémorragies en surface et à la coupe.
- nombreux glomérules complètement désorganisés.
- épithélium tubulaire montrant des degrés variés de destruction.
- hémorragies interstitielles.

- ROY - 1957 -

Chirg. : ?

- nécrose corticale.

- PERILLE (156) - 1958 -

. Obs. N° 23 - Nécro. : 3ème mois.

- gros reins (350 g.)
- coloration pourpre du cortex.
- glomérules normaux.
- dilatation tubulaire - nécrose tubulaire focale.
- peu d'exsudats cellulaires.
- nombreux moulages éosinophiles à différents stades d'évolution. Cristaux arrondis polarisant à la lumière.

- STARK (191) - 1966 -

. Obs. N° 28 - P.B.R. : 9ème mois.

- glomérules normaux ou diminués de volume.
- néphrite interstitielle focale.
- infiltrat de cellules rondes.
- infarctus anciens.

- LARCAN (114) - 1968 -

. Obs. N° 31 - Nécro. : 3ème jour.

- artériosclérose diffuse
- multiples infarctus rénaux.

- NAWAR (149) - 1970

. Obs. N° 32 - Nécro. : 50ème jour.

- embolies athéromateuses au niveau de tous les organes.
- infarctus multiples.

- BORRA - I97I -

P.B.R. : 32ème jour.

- glomérulonéphrites prolifératives.

- KLEINKNECHT (107-108) - I97I -

. Obs. N° 40 - P.B.R. : 16ème jour.

- néphrose osmotique modérée.

. Obs. N° 42 - P.B.R. : 5ème jour.

- néphrose osmotique intense.

. Obs. N° 43 - P.B.R. : 3ème jour.

- néphrose osmotique intense.

B - Etude synthétique des données histologiques
de la littérature chez l'homme.

Cette étude est rendue difficile par le petit nombre d'examen histopathologiques pratiqués et par les délais existant entre cet examen et l'accident.

Ces délais impliquent la plupart du temps, une extrapolation pour définir l'élément causal de l'insuffisance rénale.

Il apparaît toutefois à travers les traductions histologiques que la cause de l'insuffisance rénale aiguë n'est pas univoque. Nous classerons donc arbitrairement cette atteinte en trois grands types étiologiques :

- . lésions de tubulonéphrite
- . obstruction vasculaire
- . obstruction tubulaire.

a) Lésions de tubulonéphrite :

* Des lésions de tubulonéphrites en voie de régénération furent décrites par Alwall (2) chez deux malades, après plus d'un mois d'anurie.

* Josselon (97) et Crawford (39) trouvèrent chacun chez un malade une atteinte glomérulaire et tubulaire toxique.

On note que ces lésions de tubulonéphrite ont toujours eu lieu avec des produits biliodés. Elles sont à

rapprocher, en dehors de l'atteinte glomérulaire, des lésions observées après absorption d'opacifiants biliaires oraux.

Plus récemment, de nombreux auteurs dont Kleinknecht (107-108), avec trois observations et Gruskin (83) avec quatre observations, ont mis en évidence des lésions de néphrose osmotique au niveau des tubes proximaux.

Dans tous les cas, l'histologie a été pratiquée dans des délais rapprochés de l'examen radiologique. Dès lors, le problème se pose de savoir si la vacuolisation diffuse des tubes proximaux traduit une atteinte toxique tubulaire ou si elle n'est que le reflet de la diurèse osmotique entraînée par le produit de contraste.

Il faut noter que l'on retrouve le même type de lésions au cours des diurèses osmotiques dues au saccharose, au glucose, au sorbitol, au mannitol et au dextran. Dans tous les cas, il n'y a pas d'altération de la fonction rénale, malgré les modifications histologiques très importantes.

b) Obstruction vasculaire :

- Dans 4 observations, l'insuffisance rénale aiguë paraît être due à des infarctus rénaux multiples.

Dans tous les cas, il s'agissait d'aortographies faites chez des vasculaires, pour explorer une hypertension artérielle, ou une artérite. Les embolies d'origine athéromateuse ont été mobilisées au cours de la manoeuvre instrumentale.

- Crawford (39) a décrit chez un malade présentant par ailleurs une artérite, avec obstruction du carrefour iliaque, un gros rein hémorragique évoquant un rein de coagulation intra-rénale disséminé : très nombreuses hémorragies pétéchiiales et en flamèche à la surface, hémorragies interstitielles, désorganisation glomérulaire.

- Roy a décrit une nécrose corticale après aortographie.

- Gruskin (83) a retrouvé chez trois enfants de moins de 3 mois, après une cardioangiographie, une nécrose médullaire.

c) Obstruction tubulaire :

- Périllé (156) dans une observation personnelle, ainsi que dans 4 observations de la littérature où une insuffisance rénale aiguë était survenue au décours

d'examens radiologiques chez des malades atteints de myélomes multiples, montre que l'on trouve toujours, à un degré variable, des cylindres éosinophiles, albuminoïdes au niveau des tubules. Il existe parallèlement une dilatation tubulaire avec une atrophie des cellules tubulaires et une infiltration interstitielle modérée. Le glomérule est normal.

C - Données histologiques expérimentales

chez l'animal :

- En 1954, Berg et Coll (9) pratiquèrent chez le lapin des artériographies rénales sélectives, avec de la diodone.

Aucune lésion ne fut visible avec la diodone à 10 %. Les lésions ne commençaient qu'avec la solution à 17,5 %. Elles furent ensuite constantes avec des concentrations plus élevées.

. quinze minutes après l'injection, ils observent une hyperhémie du glomérule et un exudat albumineux dans la capsule de Bowman et les tubes contournés.

. une heure après l'injection, les cellules épithéliales des tubes distaux sont aplaties et leur noyau picnotique. Il n'y a pas de thrombis.

. 24 heures après l'injection, on constate une régression des modifications histologiques, sauf au niveau des foyers nécrotiques épithéliaux.

. 3 à 4 jours après, les modifications histologiques ont disparu.

- En 1958, les mêmes auteurs (10) firent une étude comparative des modifications histologiques de reins de lapin après injection de différents produits de contraste :

- * 1 ml de diodone 17,5 %
- * 1 ml d'acetrizoate 25 %
- * 1 ml de ditrizoate 50 %

entraînent des lésions rénales tandis que 1 ml d'amido-trizoate à 70 % et 90 % n'entraîne pas de lésion.

- En 1959, Edling et C° (55) pratiquèrent des artériographies rénales sélectives chez les chiens et une injection des produits de contraste triiodés (Miokon 30 et 50 %, Rénopaque 40 % et diodés (Umbradil 35 et 50 %).

. dans un premier lot, ils firent des injections de grandes quantités de produit de contraste. Les animaux développèrent une insuffisance rénale avec protéinurie et hématurie.

Sur le plan macroscopique, le rein injecté présente des aires d'infarctus entourées d'hémorragie.

Les lésions microscopiques les plus importantes se trouvent au niveau du cortex où :

- les glomérules sont désorganisés avec des zones de hyalinisation.

- les tubes proximaux sont surtout atteints : nécrose granulaire de l'épithélium tubulaire. Par endroit, les tubes sont dilatés, contenant des cylindres hyalins.

. dans un deuxième lot où les chiens ont eu des doses moins importantes de produit de contraste, il n'y a pas eu d'altération de la fonction rénale ni du culot de la majorité des chiens.

. dans un troisième lot où des doses excessivement importantes furent injectées, on assista à une insuffisance rénale de tous les chiens. Ceux-ci furent sacrifiés à des périodes échelonnées dans le temps.

- dans les premières heures, on observe des lésions identiques à celles déjà décrites avec en plus : des cellules tubulaires gonflées, vascularisées, un épaissement de la membrane basale glomérulaire et des hémorragies médullaires.

- les chiens sacrifiés tardivement avaient des reins irréguliers avec des cicatrices d'infarctus.

D'après ces auteurs, l'ischémie semble jouer un rôle capital.

- En 1961, Lasser et C° (121) étudièrent au microscope électronique les modifications histologiques rénales après injection de doses de produit de contraste, utilisées normalement. Ils décrivirent :

- . un engorgement marqué des capillaires glomérulaires,
- . une perte des process minor de l'épithélium glomérulaire,
- . l'apparition de débris de cellules dégénérées de l'épithélium glomérulaire, à l'intérieur de l'espace de Bowman.
- . une vacualisation des mitochondries des cellules tubulaires.

- En 1961, Stokes et Bernard (193) avec de l'urokon à 50 % constatèrent une destruction de l'architecture tubulaire dans certaines zones ainsi qu'un gonflement des cellules tubulaires. 3 à 4 jours après, ces zones sont remplacées par du tissu fibreux. Quelques glomérules sont petits et fibreux.

Des lésions analogues furent retrouvées avec Miokon mais pas avec Hypaque.

- En 1965, James et C° après injection dans l'aorte

abdominale de chien, de dose de 3 ml/kg d'amidotrozoate de Na à 50 %, provoquèrent des infarctus rénaux.

Les auteurs ayant trouvé des thrombi dans les artérioles rénales, émirent l'hypothèse que la formation de ces thrombi était secondaire à la crénation et à l'agglutination des hématies qui surviennent après injection de produit de contraste.

- En 1967, Lelek et Pokovny (122) étudièrent la toxicité du Conray 70 et de l'Angio-Conray 80 % chez le chien.

Les glomérules et les tubes sont atteints dans une même proportion. Les lésions présentent un caractère en foyer.

Les lésions sont en parties réversibles : hyperhémie, transudation, dégénérescence des tubes, et en partie irréversibles : lésions glomérulaires, névroses étendues de l'épithélium tubulaire, cicatrices.

La formation de cicatrices ne se rencontre que dans les artériographies sélectives.

- En 1970, Gruskin (83) constate après injection de produit de contraste chez le cochonnet, des lésions de néphrose osmotique : dilatation tubulaire focale et vacuatisation focale des cellules tubulaires proximales.

- En 1971, Evensen et Skalpe (61) étudiant les effets du métrizoate de Na sur l'activité mitotique des cellules tubulaires du lapin, constatèrent que pour des doses supérieures à 0,75 mg/Kg, il existe une atteinte cellulaire évidente qui se traduit par une augmentation notable des mitoses de l'épithélium tubulaire.

II - INSUFFISANCES RENALES AIGUES SECONDAIRES AUX PRODUITS DE CONTRASTE A ELIMINATION BILIAIRE -

1 - Fréquence Générale.

Depuis les trois premières observations publiées en 1958 par Teplick (198) les cas publiés se sont multipliés par la suite, à tel point que les produits de contraste à élimination biliaire représentent à l'heure actuelle une des étiologies les plus classiques d'insuffisance rénale aiguë iatrogénique.

D'après Hamburger (85), les opacifiants biliaires occupent la 3ème place par leur fréquence parmi les insuffisances rénales aiguës toxiques : 9 cas sur 168 insuffisances rénales aiguës, soit 5,4 %.

Nous avons relevé 76 cas d'insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste biliaires dans la littérature mondiale.

Il n'a pas été publié à notre connaissance de statistique portant sur la fréquence des insuffisances rénales aiguës par rapport au nombre d'examens pratiqués. Cependant, il faut signaler que la fréquence de ces accidents a fait interdire la vente du Bunamiodyl (molécule la plus souvent incriminée) depuis 1969 aux Etats Unis.

2 - Etude clinique des observations de la littérature.

A - Tableau résumé des observations publiées :

	- 1958 - TEPLICK & C° (198)			- 1959 - RENE & C° (169)		-1961- BLYTHE & C° (20)
	Obs. N° 1	Obs. N° 2	Obs. N° 3	Obs. N° 4	Obs. N° 5	Obs. N° 6
Age et Sexe	52 ans (M)	36 ans (M)	61 ans (M)	92 ans (M)	60 ans (F)	74 ans (F)
Antécédents justifiant l'examen	Cirrhose Pas d'ictère	Cirrhose Pas d'ictère	Cirrhose	Troubles digestifs	Coliques hépatiques	S. doul. abdo. Pas d'ictère
Examen	Cholec. Orale	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
P.C. et doses utilisées	Orographin 9g.	Orabilix 9 g.	Bilopaque 9 g.	Telepaque 9g.	Télépaque 6 g.	Orabilix 9 g.
Visualisation des voies bil.	?	?	?	oui	?	?
T.A.	Hypot. Art.	Hypot. Art.	?	Hypot. Art.	?	?
S. d'intolérance				Vomissements		Vomissements
Azotémie ant.	Normale	0,27 g/l	0,60 g/l	Normale	0,4 g/l	0,19 g/l
Diathèses associées	?	?	?	Non	Asthme, PNC Protéinurie	Diarrhée
Délais d'apparition	7 h.	5 h.	12 h.	Immédiat	Immédiat	12 h.
Azotémie max.	?	?	3,8 g/l	1 g/l	?	3,15 g/l
Ionogramme	?	?	?	?	?	Hyperkaliémie
Durée de l'IRA	2 j.	2 j.	10 j.	24 h.	24 h.	4 j.
Eputation E.R.	non	non	1 D.P.	non	non	non
Evolution clin.	guérison	guérison	décès 10ème	guérison	guérison	guérison
Normal. biol.	oui	oui	non	non	oui	oui

- 1961 - GUNN J.A. (83 bis)

- 1960 - SEAMAN & C°(183)							- 1961 - GUNN J.A. (83 bis)						
Obs. N° 7	Obs. N° 8	Obs. N° 9	Obs. N° 10	Obs. N° 11	Obs. N° 12	Obs. N° 13							
52 ans (F)	63 ans (M)	69 ans (F)	73 ans (F)	48 ans (F)	48 ans (F)	71 ans (M)							
Hépatomégalie Cirrhose T°	Troubles digestifs	Anémie	Coliques hépatiques	Troubles digestifs	Ictère	Coliques hépatiques							
Cholecys. Or.	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem							
Télépaque 9 g. Orabilix 9 g.	Orabilix 13,5g.	Orabilix 22,5g	Orabilix 13,5g	Orabilix 6 g.	Orabilix 18 g.	Orabilix 20 g.							
oui	non	non	non	non	oui	non							
non	non	Hypot. Art.	non	Hypot. Art.	?	?							
Vomissements Doul. Abdom.	non	Vomissements	Doul. Abdom.	Dyspnée asthmatiforme	non	non							
0,3 g/l	0,22 g/l	0,29 g/l	Normale	0,35 g/l	0,4 g/l	0,25 g/l							
Diarrhée	non	non	non	non	non	non							
12 h.	2 j.	Immédiate	Immédiate	Immédiate	Immédiate	Immédiate							
1,13 g/l	1 g/l		0,8 g/l	2 g/l	3,8 g/l	2,55 g/l							
?	?	?	?	?	?	?							
3 j.	3 j.	?	6 j.	4 j.	12 j.	4 j.							
non	non	non	non	non	2 H.D.	non							
Guérison	Guérison	Décès	Guérison	Guérison	Décès	Guérison							
oui	oui	non	oui	oui	non	oui							

- 1962 - FUNCK-BRENTANO & C° (73)							- 1962 - Kupper S. (79)
Obs. N° 14	Obs. N° 15	Obs. N° 16	Obs. N° 17	Obs. N° 18	Obs. N° 19	Obs. N° 20	
65 ans (F)	66 ans (F)	38 ans (F)	48 ans (F)	48 ans (F)	71 ans (M)	55 ans (M)	
Coliques hépatiques	Coliques hépatiques Sub-ictère	Ictère	Troubles digestif	Ictère	Coliques hépatiques	Ictère	
Cholec. orale	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem	
Orabilix 6 g.	Orabilix 12 g.	Orabilix 6 g.	Orabilix 6 g.	Orabilix 18 g.	Orabilix 20 g.	Orabilix 9 g.	
oui	oui	oui	oui	non	?	?	
?	non	Hypot. Art.	Hypot. Art.	?	?	?	
Urticaire	Vomissements	Urticaire	Dyspnées asthmatoïdes	Vomissements	Vomissements	Vomissements Rash éryth.	
0,32 g/l	0,35 g/l	Normale	0,35 g/l	0,40 g/l	0,25 g/l	Normale	
non	non	non	non	non	non	non	
24 h.	Immédiate	Immédiate	Immédiate	Immédiate	Immédiate	12 h.	
3,1 g/l	2,8 g/l	2,45 g/l	2,1 g/l	3,85 g/l	2,55 g/l	3 g/l	
Hyperkaliémie	Hyperkaliémie	?	?	?	?	?	
8 j.	3 j.	5 j.	4 j.	12 j.	4 j.	?	
non	non	non	non	2 D.P.	non	non	
Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Décès cause Intercurrente	Guérison	Guérison	
?	oui	oui	oui	non	?	oui	

- 1962 - GOTTLIEB & C° (79)			- 1963 - SETTER J. & C° (I85)				
Obs. N° 21	Obs. N° 22	Obs. N° 23	Obs. N° 24	Obs. N° 25	Obs. N° 26	Obs. N° 27	
44 ans (F)	55 ans (M)	66 ans (M)	68 ans (F)	52 ans (M)	53 ans (M)	52 ans (F)	
Ictère		Ictère Doul. hyp. D.	Ictère	Doul. Abdom. Vomissements	Doul. Abd. Nausée, T° Ictère	Adénocarcinome Cancer II hép.	
Cholesc. orale	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem + U.I.V.	
Orabilix 9 g.	Orabilix 9 g.	Orabilix 12 g.	Orabilix 9 g.	Orabilix 13,5g.	Orabilix 9 g.	Orabilix 13,5 g.	
?	?	non	non	?	non	non	
non	?	?	?	?	?	?	
Rush cutané Pétéchies	?	non	non	non	non	Vomissements	
Normale	Normale	?	0,6 g/l	?	?	0,6 g/l	
Diarrhée ++ Deshydratation	?	non	Hématémèse Diarrhée	non	non	Adénocarcinome	
12 h.	?	24 h.	6 j.	Diurèse conc.	Diurèse cons.	12 h.	
2,7 g/l	1,8 g/l	2,77 g/l	5,8 g/l	3,3 g/l	6 g/l	3 g/l	
Hyperkaliémie	?	Hyperkaliémie	Hyperkaliémie	?	?	?	
16 j.	quel. j.	14 j.	34 j.	?	?	5 j.	
1 D.P.	non	1 D.P.	3 D.P.	non	non	non	
Décès 16ème j.	Guérison	Décès 14ème j.	Décès 34ème j;	Guérison	Guérison	Guérison	
non	oui	non	non	oui	oui	oui	

- 1963 - SETTER J. & C° (185)				- 1963 - WENNEBERG J. & C° (209)		- 1963 - MALT & C° (136)
Obs. N° 28	Obs. N° 29	Obs. N° 30	Obs. N° 31	Obs. N° 32	Obs. N° 33	Obs. N° 34
47 ans (M)	71 ans (F)	41 ans (F)	65 ans (F)	65 ans (F)	73 ans (F)	69 ans (F)
Cirrhose	Doul. Abdom. Vomissements	?	Cirrhose	Doul. Abdom.	Doul. Abdom. Vomissements	Cholécystite
Cholec. orale	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem + 2 U.I.V.
Orabilix 10,5 g	Orabilix 9 g. Iodipamide	Orabilix ou Télepaque 13,5 g	Orabilix 4,5 g.	Orabilix 4,5 g.	Orabilix 9 g.	Orabilix 9 g. Hypaque -Urokon
?	?	?	?	?	oui	non
?	?	Hypot. Art.	?	Collapsus	?	non
?	?	Vomissements	non	non	?	non
0,36 g/l	0,40 g/l	0,30 g/l	0,36 g/l	0,1 g/l	Cl. créat. 90	0,36 g/l
Deshydrat. ++ infect. urin.	Non	Infection urinaire	Tt diurétique	Allergie Pénicilline	Infection urinaire	Non
12 h.	?	48 h.	?	2 h.	2 h.	Immédiate
1,3 g/l	2,4 g/l	3,6 g/l	3,5 g/l	2,4 g/l	Cl. c. 6,4 ml/mn	3,8 g/l
Hyperkaliémie			Hyperkaliémie			
3 jours	3 jours	24 h.	23 j.	9 j.	15 j.	4 j.
Non	non	?	?	1 D.P.	?	Non
Guérison	Guérison	Décès 20è j.	Décès 23è j.	Décès 9è j.	Guérison	Décès cause intercurrente
Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui

- 1963 - CANALES & C°				-1963- BEHAR (7 bis)	-1964)- BORGES & C°	
Obs. n° 35	Obs. n° 36	Obs. n° 37	Obs. n° 38	Obs. n° 39	Obs. n° 40	Obs. n° 41
73 ans	56 ans	59 ans	57 ans		66 ans (F)	73 ans (M)
Cholecystite	Cholecystite	Lithias ves. Cholecystite	Cholecystite	Hépatomégalie	Ictère	Ictère
Cholec. orale	idem + I.V.	idem	idem + U.I.V.	idem	idem	idem
a. Iopanoïque 9g ?	a. Iopanoïque 6g + Iodipamide 20ml	a. Iopanoïque 9g ?	a. Iopanoïque 15g Diatrizoate 100ml	Télepaque ?	Orabilix 22 g Non	Orabilix 16,5g faible
?		?	?	?	Non	faible
?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	Vom.	Vom.
0,45 g/l	0,46 g/l	?	0,33 g/l	0,3	0,15 g/l	0,5 g/l
	Diabète H.T.A.			Protéinurie		
3 j.	2 j.	4 j.	3 j.	24 h.	24 h.	24 h.
6 g/l	1,6 g/l	2,3 g/l	6,7 g/l	?	7 g/l	4,8 g/l
					Hyperkaliémie	
9 j.	6 j.	6 j.	3 j.	?	23 j.	17 j.
?	?	?	1 D.P.		Non	Non
Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Décès 23e j.	Décès 17e j.
oui	oui	oui	oui	oui	Non	Non

... (21)			-1964- RENNIE I. (170)	-1964- SANEN & C° (176)		
Obs. n° 42	Obs. n° 43	Obs. n° 44	Obs. n° 45	Obs. n° 46	Obs. n° 47	Obs. n° 48
53 ans (M)	50 ans (M)	46 ans (F)	23 ans		52 ans	36 ans
Vomissements	Ictère dou. abd.	Ictère	Vomissements Dou. abd.	?	Cirrhose non ictérique	Cirrhose non ictérique
Cholec. orale	idem	idem	idem	idem	idem	idem
Orabilix 13,5g	Orabilix 9 g	Orabilix 13,5 g	Orabilix 4,5 g	Orabilix 9 g	Orografin 9 g	Orabilix 9 g
non	non	non	non	faible	?	?
?	?	?	non	hypo T.A.	hypo T.A.	hypo T.A.
Vomissements	Vomissements	Vomissements	Vomissements	?	?	?
0,5 g/l	0,6 g/l	0,9 g/l	0,4 g/l	?	?	0,28 g/l
	Protéinurie	Moelena	Diarrhée Insuf.Card. Asthme	I.R.C.		
24 h	24 h	?	12 h	?	?	?
2,7 g/l	3 g/l	6 g/l	2,2 g/l	non modifié	non modifié	0,9 g/l
3 j.	5 j.	7 j.	3 j.	1 j.	30 h	?
non	non	non	non	?	?	?
décès 3e j.	décès 5e j.	Décès 7e j.	guérison	guérison	guérison	guérison
non	non	non	oui	oui	oui	oui

-1964- REIDENBERG (169 bis)		-1964- ZECK & C° (217)	-1965- CONTE & C° (52)	- 1965 - HARROW et SLOANE...		
Obs. n° 49	Obs. n° 50	Obs. n° 51	Obs. n° 52	Obs. n° 53	Obs. n° 54	Obs. n° 55
61 ans	69 ans (F)	39 ans (F)	74 ans	59 ans (F)	65 ans (F)	59 ans (H)
Cirrhose Ictère	Lithiase du choledoque	Ictère prolongé	Ictère récidivant	?	Doul. Abd.	Ictère
Cholec. orale	idem	idem	idem	idem+U.I.V.	idem	idem
Bilopaque 9 g	Orabilix 9 g	Orabilix 9 g	Orabilix 4,5 g	Orabilix 6 g	Orabilix 14 g	Orabilix 18 g
?	non	?	?	oui	oui	non
?	non	?	Collapsus	?	?	?
?	Vomissements	?	Vomissements	?	Vomissements	Vomissements
0,6 g/l	0,23 g/l	?	0,54 g/l	0,6 g/l	?	0,36 g/l
			Purpura hématomes			
?	24 h	Immédiat	24 h	?	?	diurèse conservée
3,8 g/l			3,15 g/l	0,7 g/l	3 g/l	5,9 g/l
			Hyperkaliémie			
9 j.	9 j.	7 j.	17 j.	3 j.	3 j.	
?	?	?	2 D.P.	non	non	non
Décès 9e j.	guérison	guérison	Décès 17e j.	guérison	guérison	guérison
non	oui	oui	non	oui	oui	oui

HARROW ET SLOANE (87)			1965 OLMER & C° (154)	1965 HARROW et WINSLOW(87)	TACCARI & C° (194)	1966
obs. n° 56	Obs. n° 57	Obs. n° 58	Obs. n° 59	Obs. n° 60	Obs. n° 61	Obs. n° 62
79 ans (F)	70 ans (F)	48 ans (F)	41 ans (F)	36 ans (M)	62 ans (M)	54 ans (F)
Doul. abd. Ictère	Ictère	Doul.abd. + vomissements	Ictère prolongé	Doul. épig.	Colique Hép.	Colique Hép.
Cholec. orale+I.V.	Cholec. orale+IV	Cholec. orale	idem	Cholec. orale+IV	Cholec. orale	idem
Orabilix 9 g Cholographin 20ml	Orabilix 4,5g Cholographin 20ml	Priodax double dose	Orabilix 6 g	Orografen 6g Renovist 50ml	Telepaque 12 g	Telepaque 9 g
non	oui	oui	non	oui	?	?
?	?	hypo T.A.	Hypo T.A.	accès HTA	non	non
vomissements	?	?	Petechies	?	?	?
0,27	0,45	?	?	?	0,28	0,35
Diurèse conservée	?	12 h	12 h	?	?	?
4,3 g/l	3,45 g/l	?	3 g/l	0,79 g/l	2,05 g/l	0,6 g/l
			hyperkaliémie			
	10 j.	6 j.	12 j.	?	6 j.	5 j.
?	non	?	1 H.D.	?	?	?
guérison	décès 10e j.	guérison	décès 12e j.	guérison	guérison	guérison
oui	non	oui	non	oui	oui	oui

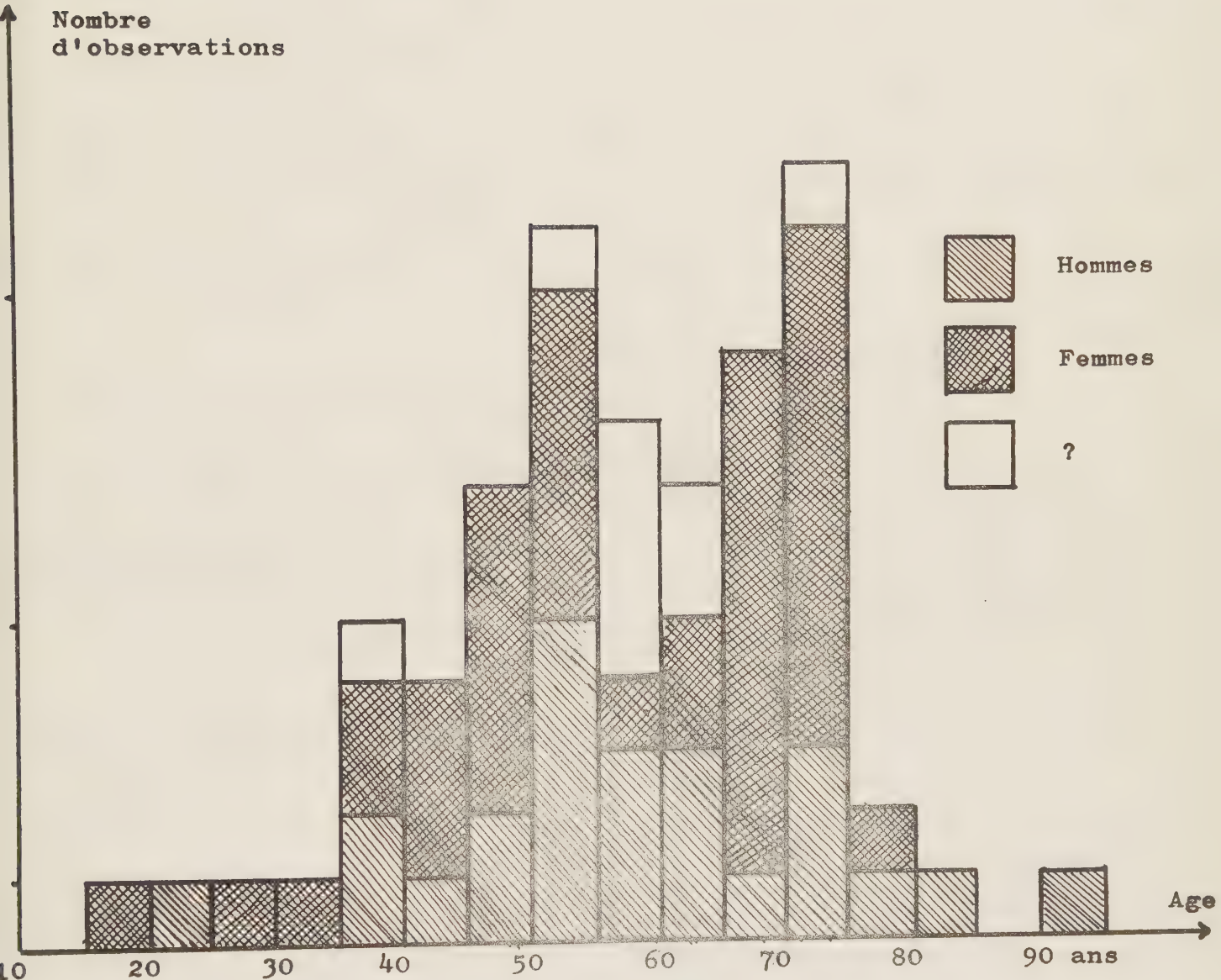
1967 CRAFT - (38)		- 1968 - L A R C A N & C° (114)				-1968- WILBRANDT -214)
Obs. n° 63	Obs. n° 64	Obs. n° 65	Obs. n° 66	Obs. n° 67	Obs. n° 68	Obs. n° 69
42 ans (M)	77 ans (M)	71 ans (F)	68 ans (F)	72 ans (F)	19 ans (F)	53 ans (F)
Pancréatite	Ictère	Ictère	Colique hépatiques	Ictère Colique Hépa.	S. doul. abd.	Doul. Hypoch. D.
Cholec.or.+I.V.	Cholec. I.V.	Cholec. orale	idem	idem+I.V.	idem	idem
Solubiloptin 6g	Biligrafin fort	?	?	Orabilix	Orabilix	Biloptin
Biligrafin 20ml	35 ml			Radioselectan	Orabilix	
Hypaque 5 mg				billaire		
non	?	non	?	oui	oui	?
Collapsus	Collapsus	?	non	non	non	?
?	Vomissements					?
C,30 g/l	C,20 g/l	?	?	?	Normale	?
Protéinurie	Bronchopneum.					?
Néphrectomie	Deshydrat.					
24 h	immédiat	12 h	12 h	12 h	12 h	4e j.
2,87 g/l	?	3,7 g/l	4 g/l	2 g/l	1,56 g/l	?
		hyperkaliémie	hyperkaliémie	hyperkaliémie		
10 j.	9 j.	7 j.	4 j.	4 j.	3 j.	10 j.
?	oui	1 D.P.	non	non	non	3 D.P.
guérison	décès cause intercurrente	guérison	favorable	guérison	guérison	décès 10e j.
oui	oui	oui	non	oui	oui	non

-1970- MAC EVOY (132)		-1971- VILLAND (205)				-1969- PASTEURA	
obs. n° 70	obs. n° 71	obs. n° 72	obs. n° 73	obs. n° 74	obs. n° 75	obs. n° 76	
46 ans (M)	36 ans (F)	50 ans (F)	80 ans (M)	25 ans (F)	55 ans	64 ans	
ictère retent.	cholecystite ictère retent.	ictère	doul. hypoch.	Ictère			
cholec. + IV	Cholec.+IV	Cholec. orale+IV	Cholec. orale	Cholec. orale	Cholec. +IV	Cholec.+IV	
Biligradin 200ml		Orabilix 6 g Intrabilix 20 ml		Orabilix 6 g	Biligradin 20ml	Biligradin 18 ml	
non	non	non	non	oui	?		
malaise	collapsus	?	non	?			
vomissements	vomissements	non	non	Vomissement erythème macule papuleux			
0,27 g/l	0,20 g/l	0,12 g/l	0,28 g/l	0,6 g/l			
24 h	?	12 h	24 h	36 h			
3,75 g/l	3,56 g/l	1,92 g/l	1,9 g/l	1,2 g/l			
			hyperkaliémie				
8e j.	11 j.	5 j.	10 j.	2 j.			
1 D.P.	1 D.P.						
guérison	décès 11e j.	guérison	décès 10e j.	guérison			
non	non	oui	non	non			

B - Etude clinique analytique

- Le terrain :

• Fréquence suivant le sexe et l'âge



- La fréquence de ces accidents est maximum entre 45 et 75 ans où elle représente 75 % des observations.

- La fréquence suivant le sexe est de 38 femmes pour 24 hommes, soit 3 femmes pour 2 hommes.

- On constate que la fréquence de ces accidents est maximum dans les tranches d'âge et dans le sexe où la lithiase biliaire est la plus fréquente.

. Les diathèses associées :

. Affections rénales	- 5 protéinuries - 3 infections urinaires - 1 insuffisance rénale chron. - 1 néphrectomisé avec protéinurie
. Facteurs favorisant une insuffisance circulatoire	- 3 malades deshydratés - 2 malades sous diurétiques - 1 insuf. card. sévère
. Antécédents allergiques	- 2 asthmatiques - 2 malades allergiques à la Penicilline

- Indications des examens :

* Un syndrome douloureux est signalé dans 36 cas :

- 15 coliques hépatiques
- 15 douleurs abdominales non précisées
- 6 cholecystites.

* Un syndrome ischémique est trouvé dans 27 observations dans au moins 7 cas, il évolue depuis plus d'un mois.

* Une cirrhose est connue dans 9 cas

* Par ailleurs, on relève :

- 4 troubles digestifs non systématisés
- 3 vomissements
- 1 pancréatite
- 1 anémie.

- Les examens pratiques :

* Cholecystographie orale isolée : 61 cas

* Cholecystographie orale et cholangiographie intra-veineuse : 7 cas

* Cholangiographie intra-veineuse isolée : 5 cas

* Cholecystographie orale pratiquée à peu de temps d'une U.I.V. : 3 cas

- Les produits de contraste incriminés :

Nous citons ici les produits utilisés seuls ou en association ; Dans 6 cas, le produit utilisé n'a pas été mentionné.

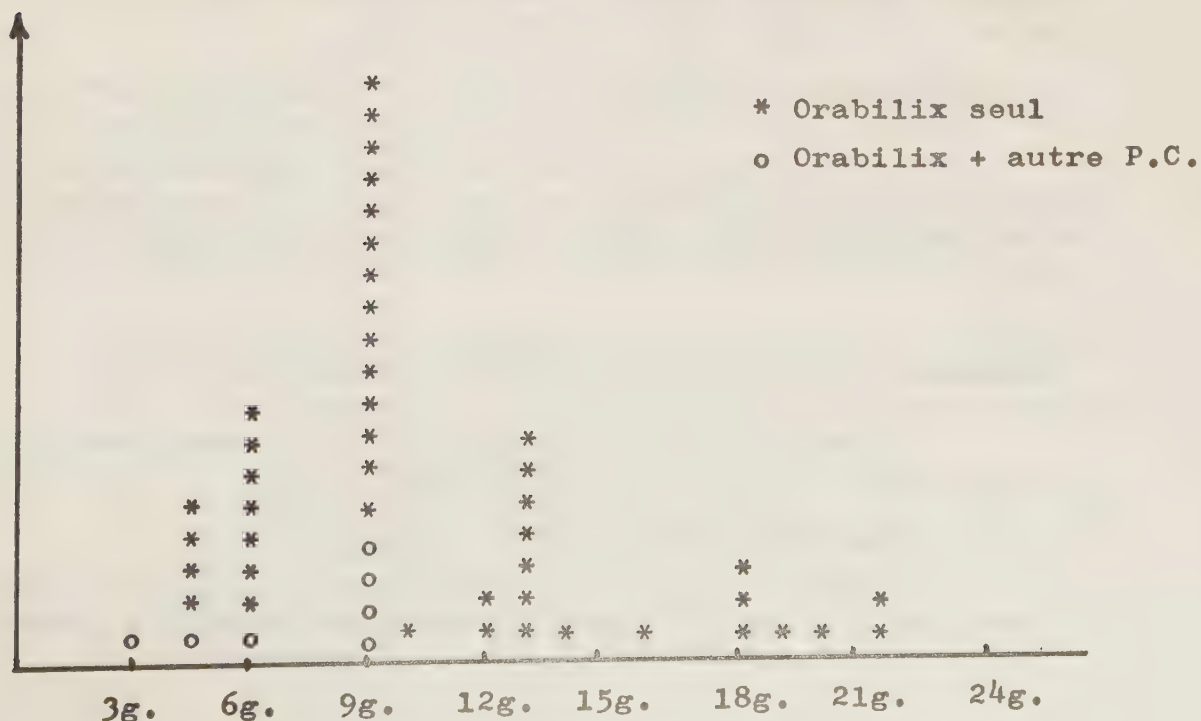
P.C. Oraux	P.C. Intra-veineux
- Bunamiodyl de Na : 53 cas - Trypanoate de Na : 3 cas - Iodopamate de Ca : 3 cas - Iodopamate de Na : 1 cas - Acide Iopanoïque : 9 cas - Iodopate de Ca : 1 cas	- Iodipamide d'Ethylglucamine : 6 cas - Iodipamide de Methylglucamine : 2 cas

- Les doses utilisées :

Dans l'ensemble des observations publiées, il apparaît qu'un surdosage est très souvent rencontré. Le surdosage est dû à des doses initiales trop élevées, à la répétition de l'examen, ou à l'association avec un autre produit de contraste.

D'après le fabricant, la dose d'Orabilix à ne pas dépasser est fixée à 6 g.

. Doses de Bunamiodyl ayant entraîné une I.R.A.



Parmi les 51 observations où la dose d'Orabilix est mentionnée dans 45 cas (88 %), il y a eu une dose égale ou supérieure à 6 g. ; Dans 37 cas, la dose est supérieure ou égale à 9 g. (72 % des cas), et parmi les 14 cas figurant dans les limites des doses tolérées il y a eu au moins 6 associations à un autre opacifiant.

Dans la série des malades décédés :

- Orabilix est incriminé 15 fois dont 13 fois à une dose supérieure à 6 g. et une fois en association avec l'Iodopamide.

- Bilopaque° est incriminé 2 fois à une dose de 9 g.

- Biligraphin° est incriminé 1 fois à une dose de 35 ml.

- Elements reflétant le surdosage :

1) Fréquence de l'excrétion biliaire du produit de contraste :

L'excrétion urinaire du produit de contraste est d'autant plus importante que l'opacifiant n'est pas éliminé dans la bile. C'est ainsi que l'ictère par rétention ou l'insuffisance hépatique (cirrhose, hépatite) constituent une contre-indication à cet examen.

Nous verrons la fréquence avec laquelle ces contre-indications ont constitué l'indication même de l'examen. Par ailleurs, il est signalé dans 26 cas une non visualisation des voies biliaires sur 47 observations où le résultat de la cholecystographie est fourni.

Il faut signaler que les deux malades décédés qui avaient absorbé une dose d'Orabilix inférieure à 6 g. n'ont pas eu leur voies biliaires opacifiées.

2) Fréquence de la présence d'images néphrographiques :

La présence d'une image néphrographique est la traduction d'une élimination anormale de l'opacifiant biliaire au niveau des reins ; elle est signalée dans plusieurs observations.

- Signes d'intolérance au produit de contraste :

Les signes apparaissent plus ou moins tôt après l'ingestion du produit de contraste.

1) Vomissements :

Ils sont présents dans 39 cas et absents dans 16 cas. Leur intensité paraît être très variable ; dans

quatre cas au moins, il est signalé des vomissements massifs et répétés pouvant s'accompagner d'une deshydratation.

Il faut signaler que les vomissements sont très fréquents même en dehors des examens compliqués d'une insuffisance rénale.

2) Autres signes d'intolérance digestive :

- douleurs abdominales : 9 cas
- diarrhée : 6 cas
- un moelena et une hématomèse.

3) Modifications de la tension artérielle :

Parmi les 42 observations, où elle est indiquée :

- dans 21 cas, elle est demeurée inchangée.
- dans 20 cas, il y a eu une hypotension dont
4 collapsus.
- dans 1 cas, il y a eu un accès hypertensif.

4) Signes de la série allergique :

- urticaire : 2 cas
- rush érythémateux : 2 cas
- dyspnée asthmatiforme : 2 cas.

5) Troubles de la crase :

Dans 3 observations, un purpura et des ecchymoses multiples ont ait évoquer un trouble de la crase sanguine. Ces trois malades sont décédés ; ils présentaient auparavant un ictère prolongé.

Une symptomatologie pouvant faire évoquer une allergie médicamenteuse n'est donc trouvée que dans 9 cas.

Parmi ceux-ci, il faut noter l'observation de Villand (205) où un érythème maculo-papuleux intense est survenu chez une femme présentant par ailleurs une allergie connue à la Penicilline.

- Caractères de l'insuffisance rénale aiguë :

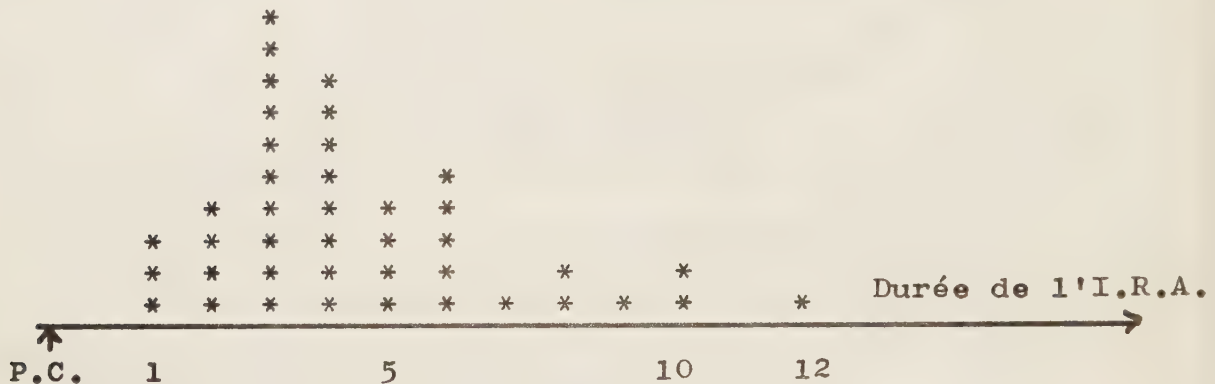
1) Délais d'apparition et caractère de l'I.R.A.

Parmi les 39 observations où les renseignements sont donnés :

- anurie immédiate : 18 cas
- anurie ou oligo-anurie apparaissant dans les
24 heures : 28 cas.
- oligo-anurie ou anurie apparaissant après
24 heures : 9 cas
- I.R.A. à diurèse conservée : 4 cas.

2) Durée de l'insuffisance rénale aiguë :

Parmi les malades ayant guéri, la phase oligo-anurique n'a jamais duré plus de 12 jours.



La durée de l'I.R.A. chez les malades étant décédés est beaucoup plus longue en moyenne :

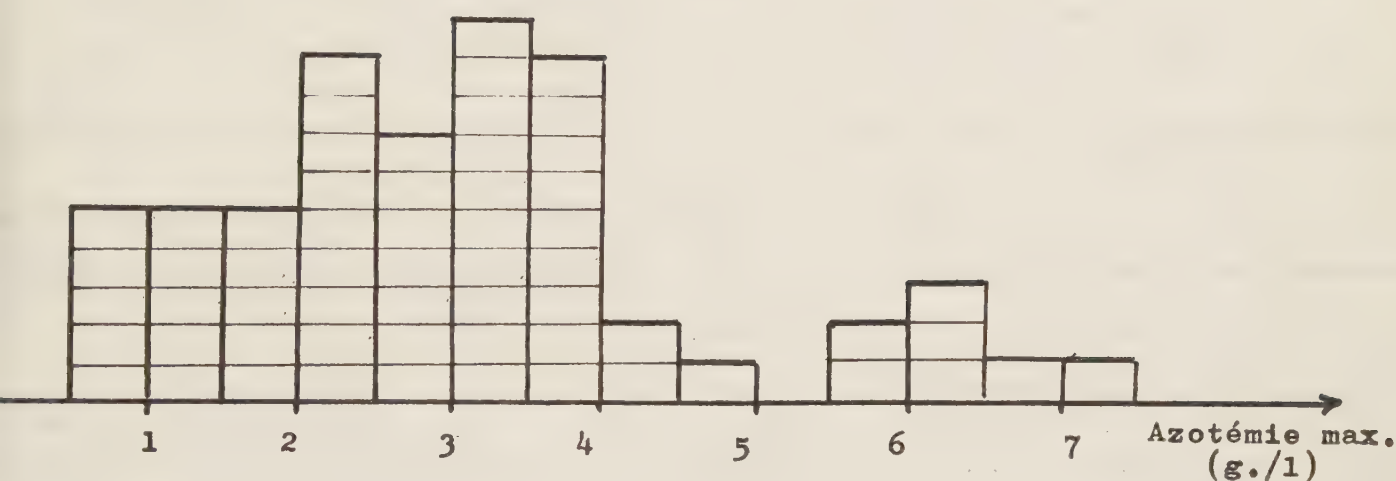


3) Intensité des troubles métaboliques :

. Une épuration extra-rénale a dû être pratiquée chez 14 malades parmi lesquels 12 décédèrent.

. Ces insuffisances rénales sont caractérisées dans l'ensemble par l'intensité du catabolisme azoté. Dans 45 observations sur 60, (75 % des cas), l'azotémie maximum a été supérieure ou égale à 2 g/l.

Nombre
d'observations



- Dans 18 observations sur 36, il a été signalé une hyperkaliémie.

- 14 malades présentèrent une protéinurie (sur 22 cas, où cet examen est mentionné).

- Evolution de l'insuffisance rénale aiguë

- 24 malades sont décédés dont 2, de cause intercurrente et 2 après la reprise de diurèse.

- 3 malades présentèrent par la suite une insuffisance rénale chronique.

- Dans tous les autres cas, il y a restitution "ad-integrum" de la fonction rénale.

3 - Etude anatomo-pathologique :

A - Etude analytique des données histologiques de la littérature.

Parmi les 76 observations que nous avons colligées, nous n'avons de renseignements histologiques que dans 20 cas.

Il s'agit dans 16 cas de nécropsie et dans 4 cas de ponction biopsie rénale.

Les lésions observées ont dans l'ensemble été étudiées dans les cas les plus graves, et à un stade tardif de l'évolution de l'insuffisance rénale aiguë.

		Macroscopie - Microscopie	Dépôts intra-tubulaires
HARROW (87) obs.57	Nécro 10è.j.	- Nécrose tubul. aiguë - Atrophie modérée des tubes prox. et distaux. - Fibrose péritubulaire.	- Nb. cylindres - cristaux vert-jaune biréfringents au niveau des tubes proximaux
BORGES (21) obs.40	Nécro 23è.j.	- Vacuolisation de l'épithélium tubul.	- Nbx crist. oxalate de Ca - cylindres de bile
... obs.41	Nécro 17è.j.	- Nécrose focale des tubes prox. - Anses de Henlé dilatées.	- cylindres de bile - crist. anisotropiques
... obs.42	P.B.R. 3è.j.	- Sclérose artériolaire	- cyl. hyalins et hématiques - cristaux anisotropiques
... obs.43	Nécro 5è.j.	- Dégénéresc. cel. des tubes dist. de l'anse de Henlé	- cylindres
CRAFT (38) obs.64	Nécro 9è.j.	- Nécrose tubul. diffuse sur reins de pyélonéphrite chronique	- ?
WILDBRANDT (214) obs.69	P.B.R. 10è.j.	- Nécrose tubul. diffuse	- Pas de cristaux.
VILLAND (205) obs.73	Nécro. 10è.j.	- Glomérulonéphrite chronique focale - dégénères. granuleuse et athrocytose des tubes prox.	- Pas de cristaux.

		Macroscopie - Microscopie	Dépôts Intra-tubulaires
TEPLICK (198) obs. 3	Nécro 10è.j.	- Nécrose tubulaire ischémique	- Cristaux
GOTTLIEB (79) obs. 21	Nécro 16è.j.	- Glom. norm., subst. eosino. dans l'espace urinaire ; - Atteinte tubul. toxique : . nécrose et dégen. focale des tubes prox. et distaux . tubulorrhexis - Vais. norm., infiltrats interst. PN et L.	- sels de chaux - micro-cristaux - cylindres de subst. amorphe et éosinophile
MALT (136) obs. 34	Nécro 4è.j.	- Glom. norm. - dégénér. tubul. prox. et dist., - quelq. mitoses des cel. tubul. - infiltrats interst. de PN et L.	- débris éosinophiles et sanguins - crist. biréfringents
SETTER (185) obs. 23	Décès 14è.j.	- Gros reins pâles - nécrose tubul., tubulorrhexis - hémorragies médullaires	- crist. verts biréfring. dans les cel. tubul. et dans la lumière - crist. d'oxate et de phosphate ; amas de bile
... bs. 24	Nécro 34è.j.	- hémorragies et pétéchies superf. - nécrose des cel. tubul. qui cont. des crist. biréfringents.	- crist. verts biréfring. - crist. oxale et phosphate de calcium.
... bs. 25	P.B.R. 30è.j.	- Nécrose tubul. diffuse - vacuolisation des cel. tubul. ; perte de la bordure en brosse ; - tubes dilatés	- cel. tubul. desquamées
... bs. 26	P.B.R. ?	- nécrose tubul. focale	- crist. verts biréfring. - cel. tubul. desquamées.
... bs. 30	Nécro 20è.j.	- nécrose tubul. diffuse - tubulorrhexis - crist. biréfring. intra-cel. et interstitiels.	- cristaux biréfringents
... obs. 31	Nécro 23è.j.	- dégénères. et nécros. tubul. focale - qq. zones de régénér. - infiltrats inflam. et oed. interst.	- cyl. hém. et protéiques - crist. biréfringents - crist. oxalate de calcium
RENNIE (170) obs. 45	P.B.R. 37è.j.	- anomalies glom. des gdes insuf. card. cyanotiques. - Epythélium tubul. aplati avec zones de régénération ; pas de tubulorrhexis	- cylindres hém. - pas de cristaux.
SANEN (176)	Nécro. 10è.j.	- nécrose tubul. ischémique	- cristaux de calcium.

B - Etude synthétique.

a) Macroscopie :

- Dans 4 cas, les reins apparaissent sur le plan macroscopique comme des reins typiques de tubulopathie :

- . ce sont de gros reins pâles et mous,
- . à la coupe, les auteurs insistent sur le contraste existant entre un cortex pâle et une médullaire rouge foncée.

- Dans le dernier cas, il s'agit d'un rein de taille normale où on observe à sa surface des hémorragies en flaques et des pétéchies.

b) Microscopie :

- Les glomérules sont normaux dans la plupart des observations. Dans 2 cas seulement, on signale des anomalies qui sont antérieures à l'insuffisance rénale. Il s'agit d'une glomérulosclérose chez un homme de 80 ans (Cf. Villand) et des anomalies glomérulaires typiques d'une insuffisance cardiaque cyanogène (Rennie).

Gottlieb a été le seul à rapporter l'existence d'une substance éosinophile à l'intérieur de la chambre urinaire de glomérules par ailleurs strictement normaux.

- Les lésions tubulaires sont, quant à elles, constantes mais de caractère sensiblement différent :

- . Le siège . au niveau du tube prox. a été précisé 2 fois
 - . au niveau du tube distal et prox. a été précisé 6 fois
 - . au niveau du tube distal a été précisé 1 fois

. Sur le plan histologique de nombreuses lésions sont observées. Elles tendent toutes à traduire les différents états de souffrance cellulaire pouvant aller jusqu'à la nécrose :

- . cellules peu modifiées ayant perdu leur bordure en brosse
- . cellules très vacuolisées, gonflées (de type néphrose osmotique)
- . cellules à noyau picnotique - avec phénomènes d'athrocytose.

Une nécrose a été authentifiée dans 15 observations. Des zones de régénération ont été observées par 4 auteurs.

- La membrane basale est atteinte de façon inconstante : des auteurs ont décrit des lésions de tubulorhexis tandis que d'autres n'en ont pas trouvé.

- Setter a décrit dans deux observations l'existence de cristaux biréfringents intra cellulaires.

- Le tissu interstitiel présente rarement des lésions.

. un infiltrat cellulaire de PN et de lymphocytes est trouvé dans 3 observations (Wenneberg, Walr, Gottlieb)

. dans une observation de Setter, il existe une hémorragie médullaire.

. ce même auteur trouve dans une autre observation des cristaux biréfringents dans l'interstitium.

- Dépôts intra tubulaires

Comme dans toutes les néphropathies tubulaires, la présence de dépôts ou de cylindres est retrouvée dans les lumières tubulaires par presque tous les auteurs.

Des cylindres hyalins, hématiques ou de bile sont souvent trouvés à côté de cristaux de phosphate ou d'oxalate de calcium.

Dans 9 observations, les auteurs ont décrit des cristaux biréfringents vert-jaunâtre siégeant le plus souvent dans la lumière tubulaire mais ayant aussi été décrits dans les cellules tubulaires et dans l'interstitium. Ces cristaux seraient, d'après certains auteurs, des cristaux d'acide urique.

CHAPITRE III

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

DES OPACIFIANTS

ET

PHYSIOPATHOLOGIE DES IRA

I - HISTORIQUE ET PHARMACOLOGIE -

1° - Les produits de contraste hydrosolubles à élimination rénale (24).

A - Opacifiants hydrosolubles monoiodés :

. Introduits en 1929 par Von Lichtenberg, ils furent les premiers utilisés :

- Iodo 5 Pyridone 2 N Acétate de Na : Uroselectan°A

. Puis apparition en 1930 du groupe du Methiodal :

- Abrodil°, Skiodan°, Diagnorenol°, Uropac°.

B - Opacifiants hydrosolubles diiodés :

. Les dérivés des monoiodés sont introduits dès 1931 par Von Lichtenberg :

- Uroselectan B°, Pyélectan°

- Tenebryl°.

. Plus tard, un nouveau groupe permet d'obtenir des solutions plus concentrées :

Groupe des IODOPYRACET	- Acétate de Diethanolamine	Diodone° Diodrast° Pyélombrine° Umbradil° Per-Abrodil° Neo-Tenebryl°
	- Acétate de Methylglucamine	Per-Abrodil°M Pyélombrine°M

C - Opacifiants hydrosolubles triiodés :

C'est à partir de 1953 que Wallingford introduit une troisième molécule d'iode :

Groupe de L'ACETRIZOATE	Sels de sodium	- Urokon° - Iodopaque° - Acétodione°
	Sels de Methylglucamine	- Vasurix° - Fortombrine "M"°
	Composé	- Angiombrine - Plexombrine
Groupe du DITRIZOATE	Sels de sodium	- Hypaque
	Sels de Methylglucamine	- Rénographin° - Cardiographin°
	Composé	- Radiosélectan° (urinaire et vasculaire) - Urographin° - Hypaque "M"° - Urovison°
Groupe de L'IOTALAMATE	Sels de sodium	- Médio-Contrix - Conray "400"° - Angio-Contrix - Angio-Conray
	Sels de Methylglucamine	- Conray "30"° - Conray "60"° - Contrix "60"° - Sombril
	Composé	- Conray EV - Conray "70" Conray "78"
Groupe du DIPROTRIZOATE	Sels de sodium	- Miokon
	Sels de Methylglucamine	- Renurix
Groupe du METRIZOATE	Sels de Sodium	- Isopaque° - Metriosil° - Triosil°
	Sels de Methylglucamine	- Isopaque "280" - Ronpacon "280"
	Composé	- Isopaque "300"°, Isopaque "370", Isopaque "440", Isopaque Amin, Isopaque Coroman, Ronpacon "370"

(Suite)

Groupe de l'acide IOXITALAMIQUE	Sels de Methylglucamine	- Vasobrix "32" - Télébrix "38"
Groupe de L'IODAMIDE	Sel de Methylglucamine	- Uromiro°

2° - Les produits de contraste à élimination biliaire

A - Opacifiants utilisés par voie orale :

Depuis que Graham pratiqua en 1923 chez le chien, puis l'année suivante chez l'homme, les premières cholecystographies orales, de grands progrès, surtout sur le plan de la tolérance digestive ont été faits.

A l'heure actuelle, les produits utilisés sont des sels d'acide triiodobenzoïque ; ils sont tous caractérisés comme ayant le C₅ libre :

Groupe de l'acide IODOPANOIQUE	Acide Iodopanoïque	- Télépaque° - Cistobril° - Felombrine°
	Iopanoate de Na	- Bilijodon Natrium°
	Tyropanoate de Na	- Bilopaque°
		- Bilipaque° - Tacebil°
Groupe du PHENOBUTIODIL		- Vésipaque° - Baygnostil° - Bibliodyl°
Groupe du BUNAMIODYL sodique		- Orabilix° - Orabilex° - Bili-Oral°

(Suite)

Groupe de L'IODOPATE	Acide Iodophenoxique	- Iodoprol° - Teridax° - Trilombrine°
	Iodopate de Na	- Biloptine° - Orgraphin°
	Iodopate de Na	- Solubiloptine° - Orographin calcium°
Groupe de l'acide IOCETAMIQUE		- Cholebrine°

B - Opacifiants utilisés par voie veineuse :

C'est en 1953, avec la synthèse de l'Adiiodone que la cholangiographie devient un examen sans danger, permettant des examens ambulatoires :

Groupe de L'ADIPIODONE	Sels de sodium	- Adiiodone sodique° - Radioselectan biliaire° - Billigraphin° - Cholographin°
Groupe de L'IODIPAMIDE	Sels de Methylglucamine	- Intrabilix° - Cholographin M° - Endographin° - Transbilix°
	Sels d'Ethylglucamine	- Radioselectan biliaire fort° - Biligraphin forte°
Groupe de l'acide IOGLYCAMIQUE	Sels de sodium et de Methylglucamine	- Bilivistan° - Biligram°

II - PHARMACODYNAMIE DES PRODUITS DE CONTRASTE -

I° - Les produits de contraste hydrosolubles

A - Répartition des produits de contraste dans l'organisme :

• Quand les produits de contraste sont injectés dans le courant sanguin, leur répartition ne devient homogène qu'après plusieurs circuits circulatoires, c'est à dire, 4 à 5 minutes.

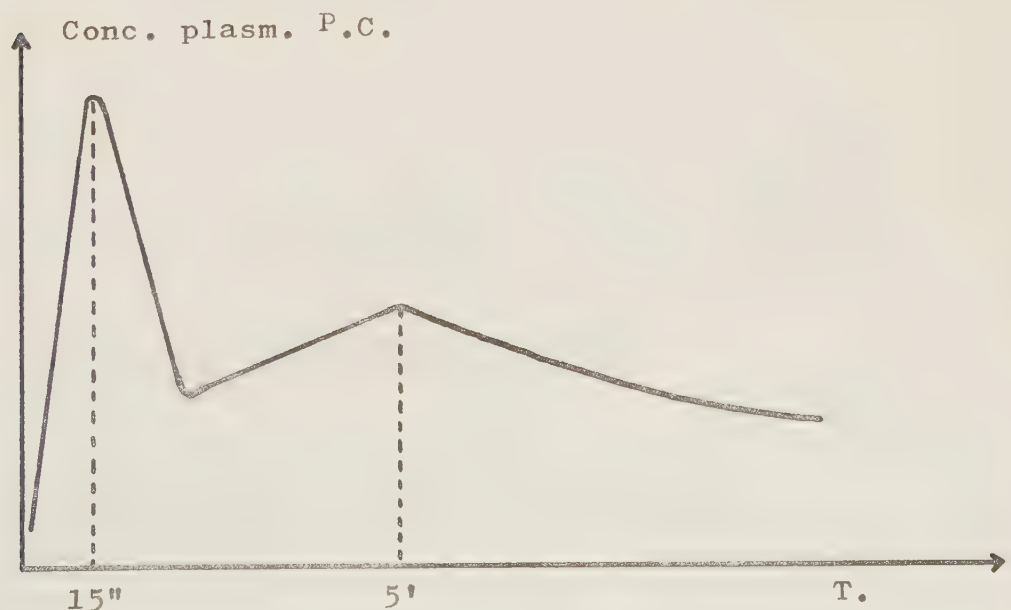
Les opacifiants passent en partie dans les tissus ; le degré de cette diffusion dépend de la pression osmotique et de la structure chimique. Après un laps de temps, il existe un équilibre entre les fractions se trouvant dans le sang et celles se trouvant dans les tissus : c'est l'équilibre de diffusion.

L'excrétion des produits de contraste par le rein entraîne une diminution du taux sérique, avec diffusion à rebours, provenant des espaces extra-vasculaires.

La courbe du taux sérique du produit de contraste montre une image typique en deux phases :

- Première phase : passage dans les tissus et excrétion entraînant une évolution rapide de la concentration sérique.

- Deuxième phase : d'allure exponentielle dont la représentation mathématique se réfère à un système bicompartimental mamillaire, avec sortie sur le deuxième compartiment.



- Modification de la concentration plasmatique des produits de contraste après injection rapide.

B - Caractère physico-chimique des produits de
contraste dans l'organisme :

Les produits de contraste sont normalement des substances non réactives, c'est à dire, n'étant pas modifiées au cours de leur passage dans l'organisme : c'est là une condition préalable qui permet de convenir à leur application.

. Les opacifiants demeurent en partie en solution vraie comme substance libre, et ils se lient en partie aux protéines plasmatiques. C'est du degré de l'absorption sur l'albumine plasmatique que dépend l'excrétion préférentielle de l'opacifiant :

- nous verrons que les opacifiants biliaires se fixent très rapidement et intensément sur l'albumine ;
- les opacifiants d'excrétion rénale ont des liaisons bien moins solides avec l'albumine et avec une haute constante de dissociation.

D'après Schlungbaum (178), 70 à 80 % des produits de contraste se trouvent en solution libre. Cet auteur montre, après avoir utilisé des produits de contraste marqués à l'iode 131, que les molécules injectées, pour être excrétées par le rein, doivent être décrochées des protéines.

. Les opacifiants sont des solutions présentant une certaine tonicité ; à teneur en iode égale, les produits de contraste triiodés sont moins hypertoniques que les diiodés.

. Les produits de contraste sont également caractérisés par leur viscosité : celle-ci est inhérente à l'existence des forces de frottement au sein du fluide. Elle dépend de la taille de la molécule et est donc maximum pour les nouvelles molécules de dimère ou de trimère.

Pour un faible débit en produit de contraste, le mélange sang - produit de contraste contient une faible proportion de sang. Pour un fort débit, la pression hydrostatique in situ s'oppose au passage du sang ; il y a donc du produit de contraste pur au niveau de la lumière du vaisseau. C'est l'effet recherché, car il permet le meilleur contraste radiologique.

C - Elimination des produits de contraste
par le rein :

De nombreux auteurs se sont attachés à définir le site de l'excrétion des produits de contraste :

. Etude comparative avec les clearances de l'inuline et du PAH : Cf. Hamburger (85), Josephson (96), Magno (133).

. Etude radio-histologique grâce à l'iode radio-actif : Cf. Stokes (193).

. La technique du "Stop-Flow" est utilisée par Engelen et C° (57).

Le type de l'élimination n'est pas le même pour tous les opacifiants et il dépend :

- de la nature de l'opacifiant
- de la concentration plasmatique.

Il existe une réabsorption passive de la fraction non ionisée liposoluble des produits de contraste, pour laquelle le pH urinaire est un facteur déterminant.

Aux faibles concentrations plasmatiques :

- Le groupe de l'IODOPYRACET a une excrétion tubulaire active.

- Les groupes de l'ACETRIZOATE, du DIATRIZOATE et de l'IOTHALAMATE ont également une excrétion tubulaire du produit de contraste, mais elle est de peu d'importance (Cf. Magno : La clearance de ses substances est supérieure à celle de l'inuline).

- Le groupe du METRIZOATE n'aurait qu'une élimination glomérulaire.

A forte concentration, tous les produits de contraste ont une clearance qui se rapproche de celle de l'inuline ce qui correspond à la filtration glomérulaire.

D - Concentration des produits de contraste dans les voies excrétrices :

C'est d'elle dont dépend le bon contraste radiologique.

La qualité des images radiographies dépend de :

- . la concentration plasmatique des produits de contraste et des fluides tubulaires,
- . du flux plasmatique rénal,
- . de la filtration glomérulaire,
- . de l'importance de la diurèse.

Le temps néphrographique de l'urographie intra-veineuse représente le temps de concentration tubulaire.

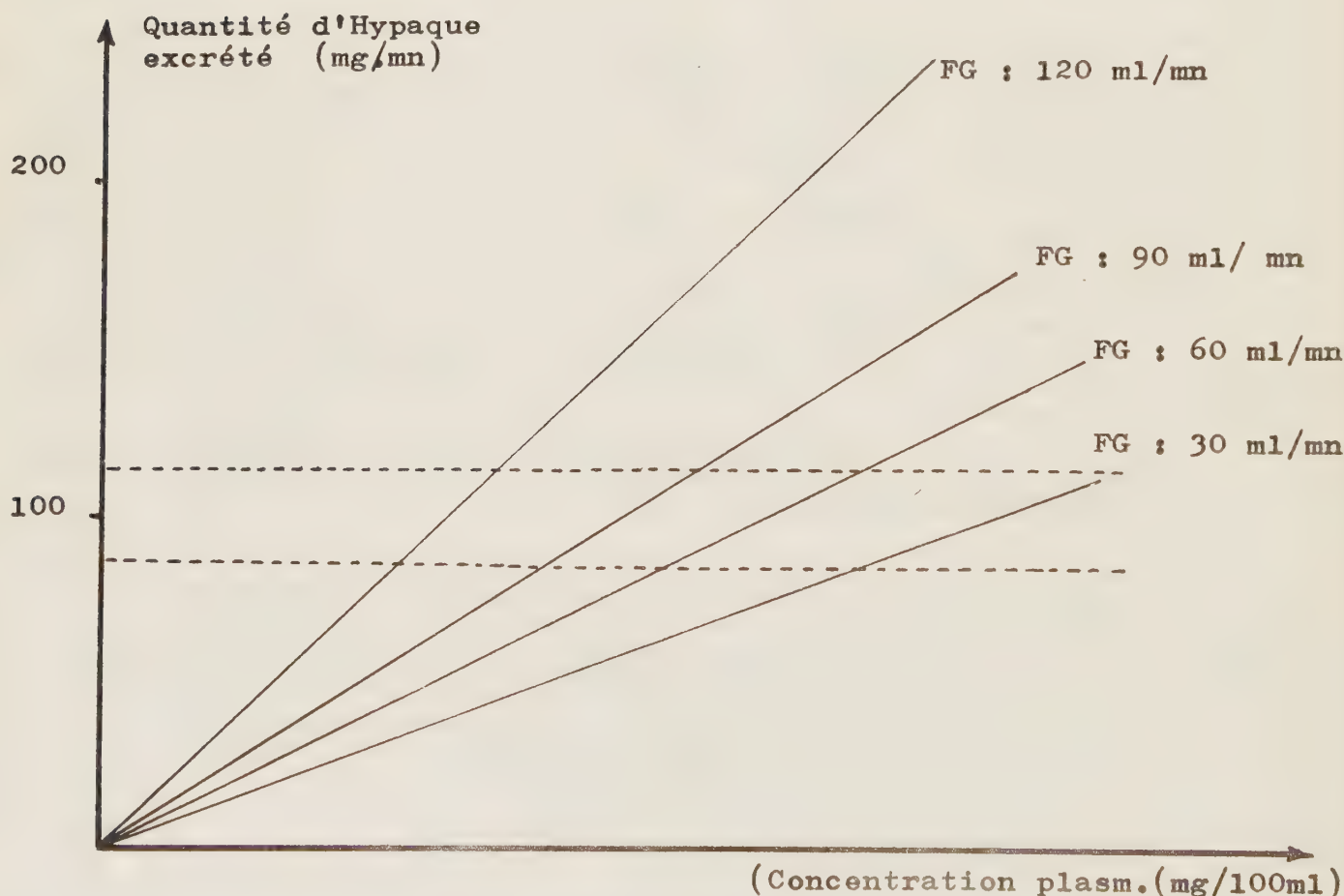
Avec les produits actuellement utilisés (Diatrizoate, Metrizoate) qui ont une excretion essentiellement par filtration glomérulaire, le bon contraste du

temps néphrographique dépend :

- chez les sujets à fonction rénale normale : de la réabsorption tubulaire. Les doses utilisées ne doivent pas être élevées (de l'ordre de 0,5 g./Kg) ; une augmentation de dose n'améliorant pas de façon significative la qualité du contraste.

- chez les sujets dont la fonction rénale est altérée et qui ne peuvent concentrer leurs urines, l'urine tubulaire correspond à une diurèse osmotique. Chez ces malades, la concentration du produit de contraste dans l'urine définitive, tend à être iso-osmotique au plasma. Une bonne visualisation nécessite donc un taux plasmatique élevé de produit de contraste. Les doses utilisées pour visualiser les reins dans les insuffisances rénales sont de l'ordre de 2 à 4 g./Kg.

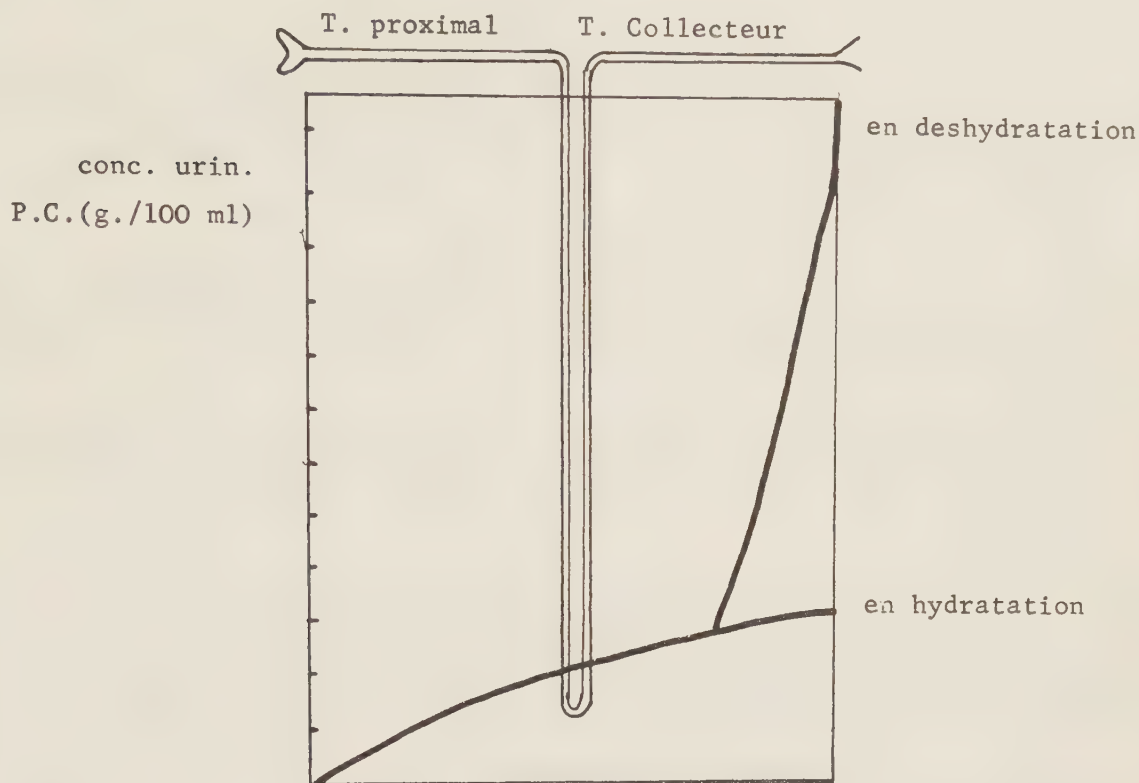
Catell et C°, (30) en 1967, proposent le schéma suivant pour résumer ces faits :



. La zone hachurée correspond à la zone de bonne visualisation.

- D'après Peter DURE-SMITH, (51) chez les sujets à fonction rénale normale, et en antidiurèse, la concentration de produit de contraste augmente dans les urines, malgré une augmentation de la diurèse, due à la diurèse osmotique.

- A l'état physiologique, la concentration du produit de contraste dans les urines dépend également de l'état d'hydratation.



. Concentration du produit de contraste en fonction de l'état d'hydratation. - Cf. Saxton (176 bis).

2° Les produits de contraste à élimination biliaire:

A - Les produits de contraste oraux :

a) Absorption intestinale :

Un excellent coefficient d'absorption par la muqueuse intestinale est un des facteurs recherchés dans l'élaboration des produits de contraste à élimination biliaire, car il permet :

- . une visualisation plus rapide de la vésicule biliaire,
- . une absence de résidu intestinal.

C'est ainsi que pour Telepaque^o, le coefficient d'absorption est de 40 à 45 % (Cf. Finck (65) - Teplick (199)).

Les sels de sodium ont, quant à eux, un pourcentage d'absorption plus élevé. L'orabilix étant le produit de contraste ayant le meilleur coefficient d'absorption (85 à 90 % d'après Sanen (176)).

Dans le cas d'Orabilix^o, il existe un cycle entéro-hépatique, le produit de contraste dans la bile étant réabsorbé. De plus, Conté a montré que l'Orabilix pouvait être absorbé en absence de sécrétion biliaire.

Ce n'est pas le cas de Telepaque^o qui ne peut être absorbé qu'en présence de sels biliaires - Conté (37) -. De plus, ce produit ne peut plus être réabsorbé après avoir été excrété dans la bile car il subit au niveau du foie une transformation en ester d'acide glycuronique.

C'est de cet indice d'absorption élevé que vient le risque de toxicité comme l'ont montré Finck (65) chez le chien (étude comparative entre : Iodate Na - Bunamiodyl et Acide Iopanoïque) et Sanen et C^o (176) chez l'homme.

b) Devenir des produits de contraste dans le plasma :

Deux voies d'élimination non exhaustives vont s'offrir à eux :

- . par les reins : élimination dans les urines
- . par le foie : élimination biliaire.

Dès lors, se pose le problème de l'excrétion préférentielle des produits de contraste dans la bile.

On note que les produits de contraste excrétés par le foie ont un haut PM et qu'ils ont tous un site libre en C5.

Dès 1948, Bang et Georg, puis Bennhold en 1950, montrèrent que ces produits de contraste sont liés dans le sang à la sérum-albumine par C5, aux PH physiologiques.

La liaison des produits de contraste à la sérum-albumine dépend :

- . d'un seuil de fixation du produit de contraste à l'albumine. Ce seuil serait, d'après certains auteurs, abaissé en cas d'hypoprotidémie, théorie critiquée par d'autres, car il existe de nombreux sites de fixation sur la molécule d'albumine (d'après Lasser (118) le telepaque peut se fixer sur l'albumine par 4 sites forts et 27 sites faibles).

- . d'une action compétitive avec la bilirubine libre.

En 1966, Lasser (121) remarque que les produits de contraste aux taux utilisés en pratique, sont entièrement filtrés par le glomérule, l'excrétion et la réabsorption tubulaires ne jouant qu'un petit rôle. Dès lors, il suppose que ces produits de contraste doivent se fixer aux protéines tissulaires hépatiques, tout comme ils le font avec l'albumine. S'il n'y a pas de fixation au niveau de la cellule hépatique, les produits de contraste sont largement et rapidement éliminés par voie rénale.

c) Formation de composés conjugués intra-hépatiques :

D'après Chesney et Hoppe (in Lasser - 121), Telepaque est transformé dans le foie en un ester glycuronique et cela de la même façon que la bilirubine : l'acide glycuronique provenant d'un nucleotide, Uridine Diphospho-Glycuronique par action d'un enzyme, le glycuronyl transferase (substance trouvée dans le reticulum endoplasmatique).

Cette **estérification** de la bilirubine ou du Telepaque permet la transformation d'un composé non polarisé liposoluble en un composé polarisé hydrosoluble.

d) Problèmes de la visualisation de la vésicule biliaire:

. Des auteurs pensaient que la non visualisation de la vésicule biliaire dépendait de la non réabsorption de l'eau par la vésicule biliaire qui est enflammé (Cf. Graham et C°).

. Lasser et Berk (121) démontrèrent que la vésicule biliaire réabsorbe l'eau, par des expériences de ligature expérimentale, chez le chien et le chat, ainsi qu'en créant des cholecystites artificielles chez les chiens (injection intra-vésiculaire de Dakin, de liquide gastrique, Escherichia-coli...).

Dans tous les cas, l'eau est réabsorbée et le contraste est bon.

Ces auteurs en concluent que la non visualisation de la vésicule biliaire dépend d'une mauvaise conjugaison du produit de contraste avec l'acide glycuronique, qui est responsable du faible pourcentage de produit de contraste éliminé dans la bile et non d'une dilution du produit de contraste au niveau d'une vésicule enflammée.

e) Elimination rénale :

Tous les produits de contraste cholecystographiques oraux sont éliminés en partie dans les urines. A des doses physiologiques, en retrouvera dans les urines :

- . 10 % de Biligrafin°
- . 30 % d'Orabilix°
- . 35 % de Vésipaque°
- . 47 % de Bilopaque°
- . 74 % de Priodax°

Le pourcentage de l'élimination urinaire est d'autant plus important qu'il existe une insuffisance hépatique (ictère par rétention, hépatite ...).

La preuve en est portée par une image néphrographique qui est alors visualisée sur les clichés radiologiques.

- En 1958, Edling et Helander (53) démontrent que le Biligrafin est excrété au niveau des tubes rénaux : une injection de PAH ou de Penditan déprimant l'excrétion rénale tubulaire.

Ils proposèrent alors l'utilisation de ces produits en cas d'insuffisance hépatique, pour freiner la fuite urinaire de produit de contraste et entraîner une meilleure visualisation des voies biliaires.

- En 1968, Berndt et Mudge (13) prouvent chez l'homme et le lapin qu'il existe bien une sécrétion active d'Iodipamide au niveau des cellules tubulaires par un mécanisme qui serait commun avec celui des autres acides organiques (et notamment de l'acide urique).

- En 1971, Mudge (146) montre que l'inhibition de la sécrétion des produits de contraste par la Probenecide et les autres agents uricosuriques est une inhibition compétitive : les produits de contraste ont eux aussi, par ailleurs, une action uricosmique.

B - Les produits de contraste parentéraux :

Tout comme les produits de contraste oraux, ces produits ont tous un C5 libre qui leur permet de se fixer sur les albumines plasmatiques.

L'hépatotropisme de ces produits de contraste dépend de leur pouvoir de fixation sur l'albumine. Au niveau du foie, au prix d'un travail actif de celui-ci, la liaison albumine - produit de contraste est scindée et le produit opaque est retrouvé dans les voies biliaires, intact.

Ces produits de contraste ne sont pas réabsorbés au niveau de l'intestin ni de la vésicule. Il n'y a donc pas de cycle entéro-hépatique.

L'excédent de produit de contraste non fixé sur les protéines est obligatoirement filtré ou excrété par les urines. Il existe une compétition entre les produits de contraste et d'autres composés (bilirubine, antibiotiques, salicylates, sulfamides, anticoagulants...) pour se fixer sur les albumines. C'est ainsi qu'en cas d'hypoalbuminémie, ou si les sites de l'albumine sont saturés, il existe une élimination rénale accrue.

III - PHYSIOPATHOLOGIE

A - Mécanismes initiateurs de l'insuffisance rénale aiguë

Phénomène d'origine toxique ou d'hypersensibilité ?

1°) Cas des P.C. hydrosolubles à élimination rénale

1 - Modification de la physiologie du rein normal

Ce sont les travaux de Talner et Coll (195,196,197) qui nous éclairent le mieux sur les modifications de la physiologie rénale après injection de produits de contraste hydrosolubles.

a) Modifications de l'extraction du PAH :

La comparaison de l'E PAH avec les solutions de tonicité différentes montre :

. L'E PAH est toujours très nettement inférieure dans les cas où sont injectés les produits de contraste (Hypaque°, Conray°, Renographin°) par rapport à celle obtenue après injection de soluté salé de même tonicité.

. L'E PAH est d'autant plus faible que la tonicité du produit de contraste est grande.

. L'altération de l'E PAH a lieu immédiatement après l'injection du produit de contraste ; 5 mn après, l'E PAH est à nouveau normale.

Talner pense que la molécule organique interfère temporairement sur la fonction de la cellule tubulaire en altérant la membrane cellulaire. Cet auteur (195) étudiant in vitro l'action du Diatrizoate sur l'E PAH de tubes rénaux de chiens, montre en effet que :

- le produit de contraste paraît interférer avec les processus métaboliques permettant le transfert du PAH à travers la cellule tubulaire ;

- le Diatrizoate agit en créant une barrière physique empêchant la diffusion du PAH en dehors des cellules. Davidson (42) a en effet montré par autoradiographie que les molécules de Diatrizoate tendent à se conglomerer à la surface des cellules tubulaires, peut-être par formation de liaisons avec les protéines de la paroi cellulaire.

b) Modifications de l'excrétion enzymatique urinaire :

De nombreuses étiologies (ischémie rénale, infarctus, tubulonéphrite, glomérulonéphrite, infection ou tumeur rénale) ayant pour seul lien la destruction de la cellule rénale, sont responsables d'une augmentation importante de l'excrétion urinaire d'enzymes : LDH, SGOT, Cathalases et Créatine-phospho-kinase.

Talner (196) fit une étude comparative de l'enzymurie après administration de différents produits de contraste : Diatrizoate Na 50 %, Iothalamate Na 50 %, Iothalamate Methylglucamine 60 %, Acetrizoate Na 46,7 % et des solutions de Cl Na à 4,5 % et de mannitol à 25 % :

. les produits de contraste et les solutions hypertoniques entraînent une importante augmentation de l'excrétion enzymatique qui est directement en rapport avec l'intensité des lésions tubulaires ;

. l'hypertonie des solutions semble jouer un rôle important dans la genèse des lésions tubulaires ;

. l'Acétrizoate est le seul produit de contraste responsable d'une altération prolongée de la fonction rénale ;

. la lysozymurie apparaît tout de suite après l'injection du produit de contraste.

c) Action sur l'équilibre hydroélectrolytique :

Stokes et Bernard (193) montrèrent chez le chien en utilisant Urokon et Miokon que :

. la possibilité d'excrétion du sodium par rapport à la filtration glomérulaire est diminuée de 40 à 60 %.

. il existe une négativation de la clearance de l'eau libre.

2 - Problème de la dose de produit de contraste utilisée

Depuis le début de leur utilisation il est apparu que la toxicité des produits de contraste est proportionnelle à la dose injectée.

Parlant de dose par unité néphronique, nous serons amenés à envisager deux éventualités :

- I.R.A. survenant chez des sujets à fonction rénale normale,
- I.R.A. survenant chez des sujets à fonction rénale altérée.

a) I.R.A. survenues chez des sujets à fonction rénale normale :

- En 1954, Alwall et Coll (2) incriminent les examens radiologiques répétés dans la genèse de l'insuffisance rénale aiguë ; dans 5 cas sur 6 insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste, il y a eu une urographie intra-veineuse suivie d'une ou de plusieurs aortographies.

- De nombreux autres auteurs incriminèrent par la suite un surdosage :

. injection directement dans l'artère rénale de doses conçues pour une aortographie globale (Cf. Josselon (97), Weyde (210), Idbhorn (93), Crawford (39)...).

. surdosage dans les artères rénales du fait d'une thrombose rénale sous-jacente (Cf Crawford (39), Nawar (149)...)

* Expérimentation animale :

- Edling et Helander (55) pratiquèrent chez le chien des angiographies rénales sélectives utilisant de fortes doses de produit de contraste.

Ces injections sont habituellement suivies par une altération de la fonction rénale. Il n'y a cependant pas de parallélisme entre la gravité des lésions rénales et la dose de produit de contraste injectée.

D'après ces auteurs, l'ischémie rénale semble jouer un rôle important, les artériographies sélectives étant les plus dangereuses.

- Stokes et Bernard (193) reprenant la même expérience, constatent des faits identiques avec Urokon et Miokon, alors qu'il n'y a pas d'altération de la fonction rénale avec Hypaque, à des doses de 3 ml/Kg.

- Killen et Foster (103) montrent chez le chien que l'insuffisance rénale aiguë survient de façon proportionnelle à la concentration du produit de contraste utilisé (Acétrizoate Na à 35 et 70 %) et non à la quantité totale d'iodé injectée au cours de l'aortographie.

b) I.R.A. survenues chez les sujets à fonction rénale altérée :

Alors que l'insuffisance rénale était considérée comme une contre-indication à la pratique de l'urographie intra-veineuse, Schwartz et Coll (181) dès 1963, pratiquent chez 131 patients en insuffisance rénale, des urographies intra-veineuses (60 ml de produit de contraste triiodé) et constatent :

- dans 94 % des cas, il n'y a pas d'aggravation de la fonction rénale ; dans les cas restants, l'altération est

passagère et peu importante.

- la diminution de la masse néphronique ne fait que favoriser la concentration du produit de contraste au niveau des néphrons restants.

Dès lors, de nombreux auteurs pratiquèrent des urographies intra-veineuses chez les insuffisants rénaux chroniques ou aigus en oligo-anurie. Les doses utilisés par ces auteurs sont dans l'ensemble très élevées :

		I.R. modérée	I.R. avancée
Fry et Cattell (72)	Diatrizoate	24 g iode	41 g iode
Doyle & Coll (49)	"	20,5 g "	41 g "
Sherwood & Coll (187)	"	20,5 g "	41 g "
Saxton (in 204)	Iothalamate	21g "	42 g "
Pfister (in 204)	Diatrizoate	23 g "	44 g "
Hessler (in 204)	"	15 g "	36,5 g "
Stage (in 207)	"	37 g "	55,5 g "
Michel et Coll (139)	Iothalamate	15,5 g "	58,5 g "
Van Waes (204)	Métrizoate	22 g "	66 g "

A l'heure actuelle cependant, bien que l'utilisation des examens radiologiques soit de plus en plus fréquente au cours des insuffisances rénales, des incidents et des aggravations de la fonction rénale ont été signalés par de nombreux auteurs.

Bergman et Ellinson (12) en 1968, puis Kleinnecht et Jungers (107) notamment, signalèrent des oligo-anuries survenues après des urographies intra-veineuses pratiquées chez des insuffisants rénaux chroniques.

c) Rôle du mode d'injection du produit de contraste :

Mudge en 1970 (145) fit un important travail de synthèse sur la toxicité des produits de contraste en fonction de la dose injectée.

Il est capital d'après cet auteur, de faire la différence entre la dose et la concentration :

$$\text{Concentration} = \frac{\text{Dose}}{\text{Volume de distribution}}$$

Pendant une angiographie il existe des concentrations transitoires du produit de contraste, soumises à des changements très rapides :

$$\text{Concentration transitoire} = \frac{\text{Dose}}{\text{Volume transitoire de distrib.}}$$

Une bonne connaissance de la physiologie rénale permet une estimation raisonnable des concentrations rénales en produit de contraste.

- au cours de l'urographie intra-veineuse :

Le produit de contraste est en équilibre avec les liquides de l'organisme, ce qui entraîne une concentration intra-aortique de produit de contraste de l'ordre de 4 mosm/l (2 mosm pour le diatrizoate et 2 mosm pour le cation) pour une injection de 122 mg de Diatrizoate Na.

Cette concentration augmente au niveau du néphron de l'espace de Bowman vers le tube distal.

Cependant, la charge osmotique du Diatrizoate reste faible à ce niveau par rapport à celle des autres solutés urinaires (urée, Cl Na...) de telle sorte que la concentration du produit de contraste au niveau de l'urine définitive est fonction des variations physiologiques de celle-ci et dépend notamment du degré de la réabsorption de l'eau.

- au cours des angiographies :

La concentration du produit de contraste dans le sang est ici très importante pouvant atteindre 65 mosm/l au niveau de l'artère rénale.

Le soluté n'étant pas réabsorbable, son osmolarité atteint :

- . au niveau du glomérule : PC + cation = 280 mosm/l
- . puis au niveau du tube, le PC devient iso-osmotique au plasma (320 mosm/l) à un moment où seulement 80 % du filtrat glomérulaire a été réabsorbé.

A partir de ce niveau, la réabsorption d'eau cesse puisque la majorité du soluté ne peut être réabsorbée : il y a donc une diurèse osmotique aigue. Celle-ci doit avoir un effet très important sur la pression intra-rénale et sur l'hémodynamique.

L'étude de l'effet du produit de contraste au niveau de la cellule tubulaire et des cellules interstitielles n'a pas encore été pratiquée.

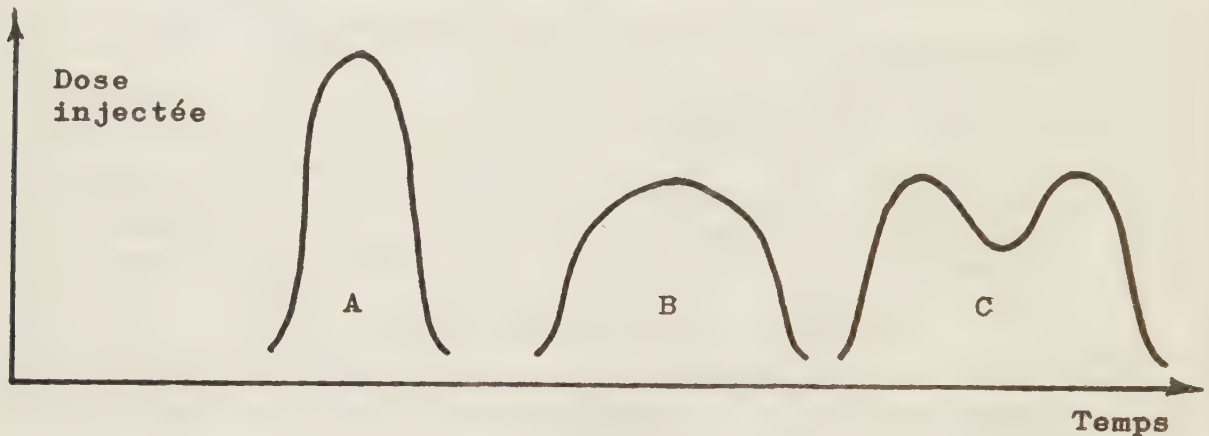
Le gradient cortico-papillaire des produits de contraste est loin d'approcher le gradient urine-plasma ; il n'y a donc pas accumulation du produit de contraste à contre-courant. Bien qu'il n'y ait pas de multiplication du produit de contraste à contre-courant, le rapport de quelques nécroses papillaires par Gruskin (83), pose le problème des concentrations de produit de contraste réellement atteintes dans la médulla.

D'après certains auteurs, l'augmentation aigue de la diurèse est responsable de l'augmentation des pressions intra-rénales et intra-tubulaires qui entraînent une diminution du taux de filtration glomérulaire.

Ce fait a été mis en évidence par les expériences de micro-pinction pratiquées par Koch en 1967 (in 145).

La diminution de la filtration glomérulaire s'accompagne d'une dilatation de la lumière tubulaire.

Pour des doses de produit de contraste identiques, la toxicité est différente, suivant la concentration dans l'artère rénale ; Mudge propose le schéma suivant pour évaluer la toxicité du produit de contraste en fonction de la durée de l'exposition :



• Dose injectée par unité de temps :

- A est la plus nuisible
- B et C : la clinique ne fait pas la différence.

3 - Place prise par les phénomènes d'hypersensibilité

Parler de phénomènes allergiques sous-entend que le produit de contraste joue le rôle d'haptène et entraîne la formation d'anticorps en se combinant avec des protéines.

L'étude de l'ensemble des cas de la littérature ainsi que de nos observations personnelles n'apporte pas d'arguments cliniques décisifs :

- Les accidents au produit de contraste surviennent aussi bien chez les sujets n'ayant jamais eu de contact avec le produit de contraste qu'avec ceux ayant déjà eu des injections antérieures ; de plus, les examens radiologiques antérieurs ont été dans la plupart des cas pratiqués dans des délais ne permettant pas la formation d'anticorps.

- La fréquence des accidents n'est pas supérieure dans les cas où il y a déjà eu une exposition préalable.

- Il paraît peu probable que le produit de contraste joue le rôle d'haptène car il est très peu actif sur le plan chimique.

Lasser (118, 119) reprenant l'ensemble de la littérature, constate que dans aucun cas il n'a pu être mis en évidence des anticorps anti-produit de contraste. De son côté, il recherche sans succès la présence d'anticorps anti-Acétrizoate chez le lapin.

Borra et Coll (21 bis) chez un malade ayant présenté après injection de Diatrizoate une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'un rash cutané et d'une éosinophilie, constate l'absence d'anticorps anti-Diatrizoate recherchés par réaction d'immuno-fluorescence.

Seul Kleinknecht (108 bis) met en évidence des anticorps anti-produit de contraste chez une malade ayant présenté une insuffisance rénale aiguë après une injection d'Iothalamate de sodium. Cette malade avait des anticorps contre l'Iothalamate de sodium et de Méthylglucamine, le Diatrizoate, l'Acetrizoate et l'Iodipamide. Il a été montré que cet anticorps est de type IgM Kappa. Cette malade présentait par ailleurs une polyarthrite rhumatoïde séropositive ; aucune relation n'a été trouvée entre la présence d'anticorps anti-Iothalamate et celle des facteurs rhumatoïdes ou du traitement préalable donné contre la polyarthrite rhumatoïde.

Cet auteur émet l'hypothèse que des immuns complexes circulants ont libéré des substances vasoactives, responsables d'une ischémie corticale et d'une anurie.

Ansell (3) utilisant le test de transformation lymphoblastique chez des malades ayant présenté des réactions graves au produit de contraste, n'obtient aucun résultat positif.

Il apparaît donc dans l'état actuel de nos connaissances, qu'un phénomène de nature allergique ne saurait être incriminé dans la grande majorité des cas : on est donc amené dans un certain nombre d'observations où il n'y a manifestement pas eu de surdosage, à évoquer une hypersensibilité individuelle au produit de contraste (phénomène d'idiosyncrasie).

2°) Cas des P.C. à élimination biliaire

De l'étude de la littérature il ressort d'une façon générale que tous les auteurs rattachent la survenue d'une insuffisance rénale, après injection de produit de contraste à élimination biliaire, à la quantité, relative ou absolue, d'opacifiant ingéré.

Les produits de contraste biliaires sont éliminés au niveau de deux émonctoires (biliaire et rénal) ; leur concentration plasmatique, qui en détermine la toxicité, dépend donc de trois facteurs :

- la dose ingérée ou injectée
- la fonction hépatique
- la fonction rénale.

1 - Importance de la dose

Nous avons vu au cours de notre étude des cas

cliniques de la littérature que, dans 90 % des cas d'insuffisances rénales aiguës survenues après ingestion d'Orabilix°, la dose du produit de contraste est supérieure ou égale à 6 g., dose maximum autorisée par le Codex.

Lindgren (124) montre chez le chat que le problème est le même avec les produits de contraste biliaires parentéraux : la toxicité est parallèle à la dose injectée.

L'élimination hépatique des opacifiants biliaires dépend essentiellement de leur fixation sur les protéines plasmatiques, et celle-ci étant limitée à 500 mg/l de plasma, il apparaît qu'en dessus de cette dose, la toxicité rénale de ces opacifiants ne fait que croître sans qu'aucun bénéfice ne soit apporté à la qualité de l'examen radiologique.

Lindgren (125) montre par ailleurs que la toxicité des produits de contraste parentéraux dépend de la rapidité de l'injection. Ceci tient au fait que le produit de contraste n'a pas le temps de se fixer totalement sur l'albumine plasmatique et qu'il est alors filtré par le glomérule lors de son premier passage au niveau des reins.

2 - Rôle de la fonction hépatique

Nous avons vu, au cours de notre étude de la littérature, la fréquence avec laquelle il n'y a pas d'élimination biliaire de l'opacifiant (57 % des cas) et cela quelle que soit la dose de produit de contraste ingérée (dans deux cas d'insuffisance rénale aiguë évoluant défavorablement chez des sujets ictériques, la dose ingérée était inférieure à 6 g. d'Orabilix).

Dès 1962, l'insuffisance hépatique et l'ictère sont des contre-indications pour Funck-Brentano (73) qui constate la fréquence de la survenue d'insuffisances rénales aiguës dans ces cas-là.

Fink et Coll confirmèrent ce fait en pratiquant la ligature du canal hépatique chez le chien et en constatant la survenue d'une insuffisance rénale aiguë après ingestion d'Orabilix.

Sanen et Coll (176) constatent qu'après une dose normale d'Orabilix :

- les sujets ayant une fonction hépatique normale ne présentent pas d'altération de leur fonction rénale, que celle-ci ait été normale ou non avant l'examen ;
- les insuffisants hépatiques voient par contre une altération rapide de leur fonction rénale.

L'insuffisance hépatique, objectivée par la non visualisation des voies excrétrices, est par ailleurs responsable de l'augmentation de la concentration du produit de contraste au niveau des reins et de son excrétion à ce niveau.

Ce fait est mis en évidence par la présence d'images néphrogrgraphiques précoces, intenses et durables qui doivent immédiatement faire évoquer la possibilité d'un surdosage.

3 - Rôle de la fonction rénale

Teplick, Myersen et Sanen (199) ont montré qu'il n'y a pas d'aggravation de la fonction rénale chez les sujets à fonction hépatique normale et présentant par ailleurs une insuffisance rénale.

Edling et Helander (55) proposent en 1958 pour maintenir un taux élevé de produit de contraste, et ainsi mieux visualiser la vésicule chez les insuffisants hépatiques, de déprimer l'excrétion tubulaire du produit de contraste par le PAH ou le Probénécide.

B - Mécanismes responsables de la pérennisation de
l'insuffisance rénale aiguë

1°) I.R.A. d'origine hémodynamique

* Rappel

Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire changent peu en fonction de la T.A. systémique pour des valeurs comprises entre 80 et 180 mm d'Hg.

Il existe une auto-régulation rénale assurée par des sphincters situés au niveau des artérioles afférentes et efférentes des glomérules et répondant à des stimuli nerveux ou hormonaux intra-rénaux.

Par ailleurs, des facteurs extrinsèques agissent sur la circulation intra-rénale :

- l'innervation, assurée par le sympathique, n'agit que dans le sens de la vasoconstriction ; elle permet une diminution du débit rénal (200 ml/mn) et une redistribution au profit de la circulation périphérique.

- l'adrénaline et la noradrénaline entraînent une diminution du flux sanguin rénal ; à faible dose il y a conservation du taux de filtration tandis que pour des doses élevées on assiste à une chute du taux de filtration ainsi qu'à une vasoconstriction veineuse responsable d'un oedème interstitiel.

L'ADH et la Sérotonine à dose pharmacologique entraînent une vaso-constriction avec chute du débit rénal et du taux de filtration.

- les anesthésiques amplifient le tonus sympathique et sont donc responsables d'une vasoconstriction artériolaire.

La physiopathogénie des insuffisances rénales aiguës est toujours marquée par de nombreuses inconnues ; la diminution du flux plasmatique rénal cortical est cependant un fait constamment retrouvé.

Nous étudierons successivement les modifications de :

- la tension artérielle systémique,
- l'hémodynamique intra-rénale,
- la fluidité sanguine,
- la coagulation.

a) Cas des P.C. hydrosolubles

1 - Modification de la T.A. systémique :

* Sur le plan expérimental une hypotension est fréquemment observée après injection de produit de contraste :

- Ingrar et Coll en 1957 observent chez le chat, une hypotension suivie d'une hypertension après injection d'Umbradil^o

- Cotrim en 1954 insiste sur le fait que les modifications tensionnelles sont proportionnelles à la vitesse d'injection ;

- Gordon et Brahms décrivent chez le chien une hypotension après injection de produit de contraste, sur laquelle la section du vague, l'atropine, l'adrénaline, les anti-histaminiques, la pituine et l'éphédrine demeurent sans effet;

- Van de Berg (203) décrit en 1962 chez le chat une hypotension après injection d'Urokon^o qui persiste après section du vague.

* Sur le plan clinique, de nombreux auteurs signalent une hypotension après injection de produit de contraste ;

- Friessinger et Coll (71) décrivent une diminution de 20 à 30 % de la T.A. au cours des cardioangiographies ainsi qu'une diminution du débit cardiaque de 10 à 15 %. Le retour à la normale se fait en 3 à 4 minutes.

- Roberts et Young (171) constatent une diminution permanente de la T.A. après aortographie ; cette diminution est d'autant plus importante que les chiffres tensionnels initiaux sont plus élevés. Dans tous les cas cependant, la tension systolique reste supérieure à 9 cm d'Hg.

. L'effet hypotenseur des produits de contraste est en partie expliqué par trois ordres de faits :

- | - action neurologique centrale,
- | - action cardiaque,
- | - action vasculaire périphérique.

- Action neurologique centrale :

En 1966, Hilal (90,91) montre chez le chien que l'injection intra-carotidienne de produit de contraste entraîne une hypotension évoluant en deux phases :

. la première est due à une importante bradycardie secondaire à l'irritation des récepteurs carotidiens extra-cérébraux ;

. la seconde résulte de l'action des produits de contraste au niveau des centres cérébraux.

- Action au niveau du muscle cardiaque :

Cf. Moe (142), Friessinger (71), Van de Berg (203), Gootman (78) et Genseni (76).

Les produits de contraste agissent soit directement au niveau du coeur, soit indirectement par stimulation vagale.

Ils provoquent tous une bradycardie qui est supprimée par la section du vague.

L'action des produits de contraste provoque à des degrés variables, une anoxie du myocarde qui se manifeste à l'E.C.G., par un aplatissement de l'onde T, un abaissement du segment ST et plus rarement par des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ; dans les cas les plus graves, une fibrillation est apparue.

Les produits de contraste diminuent en moyenne de 15 à 35 % la force de contraction du muscle cardiaque ; Urokon se montre le plus toxique en diminuant la force de contraction de 70 %.

La tension artérielle diminue proportionnellement aux altérations de l'E.C.G. et ne se normalise que dans il revient à la normale.

Parallèlement aux altérations de l'E.C.G., il est noté une augmentation du débit coronaire de 60 %.

- Action vasculaire périphérique

Tous les produits de contraste sont des vasodilatateurs périphériques plus ou moins actifs.

Ce fait fut constaté par :

Waterhall en 1942 qui étudia l'action des produits de contraste au niveau des capillaires de l'oreille du lapin ;

Gordon en 1950 en mesurant les variations de l'onde du pouls fémoral en déduit une réduction des résistances périphériques ;

Krauss en 1953, qui met en évidence une augmentation du débit sanguin de l'arrière train d'un chien perfusé avec de l'Umbradil°.

En 1958, Lindgren (127), se référant aux travaux précédents, constate de son côté que l'Urokon° et le Vasurix° augmentent le débit sanguin au niveau de la patte de chat de 800 % en créant une véritable paralysie capillaire.

Une dose d'adrénaline de 10 fois supérieure à la dose normalement active n'a aucun effet sur une fibre musculaire lisse qui vient d'être relâchée par l'Urokon°.

Les dérivés du Diatrizoate ont une action moins puissante que ceux de l'Acétrizoate.

L'atropine, les anti-histaminiques, les ganglioplégiques n'influencent en rien les modifications circulatoires secondaires à l'injection de produit de contraste.

Parmi toutes les observations de la littérature que nous avons colligées, la chute de la tension artérielle systémique ne paraît pas jouer un rôle important dans la genèse de l'insuffisance rénale aiguë. En effet, dans deux cas seulement, il y a eu un collapsus et dans deux cas une chute relative de la tension artérielle chez des malades hypertendus.

2 - Modification de l'hémodynamique rénale :

* Sur le plan expérimental

- Lindgren et Coll (126) étudiant les effets du Diatrizoate et de l'Acetrizoate chez le chat constatent :

- . il n'y a pas de changement du flux plasmatique rénal pour les faibles doses de produit de contraste.
- . au fur et à mesure que la concentration de produit de contraste augmente, le flux plasmatique rénal diminue et cesse pour des embols de 2 à 5 ml.

Les reins injectés présentent macroscopiquement une augmentation de poids de 25 % par rapport aux reins contre-latéraux ; ils sont oedémateux et cyanotiques.

Les auteurs interprètent cette insuffisance circulatoire comme étant secondaire à l'agglutination des hématies et à l'obstruction des capillaires par l'oedème et l'augmentation de la pression interstitielle. Ceci est mis en évidence par la vasodilatation, la paralysie vasculaire et l'augmentation de la perméabilité capillaire.

- Beall et Coll (6 bis) étudient les modifications de l'hémodynamique rénale chez le chien au cours d'arortographies (Urokon°) sous anesthésie générale :

- . la chute de la T.A. est accompagnée d'une diminution de la filtration glomérulaire de 70 % et du débit rénal de 50 % ;
- . après obstruction de l'aorte sous-rénale, la filtration glomérulaire et le débit rénal diminuent de 50 % tandis que la T.A. systémique demeure inchangée ;
- . si l'injection a directement lieu dans une artère rénale, la filtration glomérulaire et le débit rénal sont de 18 à 19 % des valeurs de base et il y a une augmentation de la T.A. de 125 %. Dans le rein adelphe les deux paramètres ont augmentés de 110 %. Les modifications hémodynamiques du rein directement injecté dureront de 3 à 5 jours.

- Edling et Coll (54) étudient chez le chien les clearances de l'Inuline et du PAH avant et trois jours après des angiographies et ne constatent pas de modifications. Une réduction de la clearance du PAH est observée après artériographies rénales sélectives.

- Mullady et Coll (148) pratiquent une étude comparative

entre les effets d'une injection d'amidotrizoate de sodium à 50 % et une solution saline de même tonicité ; les clearances du PAH et de l'inuline ne sont diminuées que dans la série où le produit de contraste a été injecté, cette altération persistera plusieurs jours.

* Sur le plan expérimental

- Beall et Coll (6 bis) constatent au cours d'aortographies à l'acétrizoate à 70 % une diminution de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal de 59 et 45 % des valeurs existant après l'anesthésie qui a elle-même réduit le débit sanguin rénal à 82 % de sa valeur initiale.

Deux heures après l'examen, la filtration glomérulaire ne demeure diminuée que dans les cas où il y a eu de fortes doses de produit de contraste.

- Davidson (43) constate une diminution transitoire de la filtration glomérulaire et de l'extraction du PAH après injection d'acétrizoate de Na à 70 %, d'amidotrizoate de Na et de méthylglucamine 70 % et d'iothalamate de Na à 80 % ; le lendemain, la fonction rénale est normale.

- Leitter (122 bis) pratique des tests d'Howard au cours d'artériographies à l'amidotrizoate de Na à 50 % et d'iothalamate de méthylglucamine à 60 % et fait des clearances fractionnées à l'inuline et au PAH, toutes les 15 secondes.

Immédiatement après l'injection du produit de contraste, on assiste à une chute de l'excrétion du PAH qui est maximum 30 secondes après l'injection.

La normalisation se fait dans les deux minutes suivantes.

- Sorby et Coll en 1968 constatent le même fait avec l'amidotrizoate de méthylglucamine ; la diminution de l'extraction du PAH est accrue après artériographie rénale sélective et la normalisation de la fonction rénale se fait en 20 minutes.

- Hollenberg et Coll étudient les modifications du flux plasmatique rénal par la technique d'élution isotopique au ^{133}Xe après des artériographies à l'amidotrizoate de Na et de méglumine et à l'iothalamate de méglumine. Le flux plasmatique rénal est normal 30 minutes après l'aortographie ; il n'y a pas d'étude précoce.

- Aperia et Broberger (4) étudient les modifications du FPR par la technique de dilution colorimétrique du vert d'indocyanine après artériographie au diatrizoate.

Il se produit une diminution du FPR qui est due à une vasoconstriction. Celle-ci est réversible en 5 à 10 mn et ne paraît pas être proportionnelle à la dose de produit de contraste injectée. Ce fait a été vérifié chez le chien après

injection de doses supérieures de 10 à 15 fois à la dose normale.

La vasoconstriction survient immédiatement après l'injection du produit de contraste, sans que la filtration glomérulaire en soit affectée.

Les auteurs en concluent que la vasoconstriction a lieu au niveau de l'artère efférente.

* Problème de l'interprétation de la clearance du PAH

La plupart des études portant sur le retentissement du produit de contraste sur le flux plasmatique rénal, utilisaient la clearance du PAH ; or, pour de nombreux auteurs, cette technique est infidèle :

- . l'extraction du PAH entre en compétition au niveau de la cellule tubulaire avec l'opacifiant ;
- . l'inhibition de l'excrétion du PAH par la cellule tubulaire est due, d'après Talner (195), à l'action toxique du produit de contraste sur la cellule ou bien à un phénomène de compétition enzymatique ;
- . pour Davidson, (43) le produit de contraste forme au niveau du pôle apical des cellules tubulaires, un film qui empêche le PAH d'être excrété dans la lumière tubulaire ;
- . la diminution de l'excrétion du PAH correspond pour Mudge (145) au passage de l'embol de produit de contraste et à ce moment-là, la concentration vasculaire du PAH est donc nulle.

Cependant, malgré les réserves apportées par ces auteurs, la preuve de la diminution du FPR paraît avoir été apportée grâce aux techniques de dilution de colorant et d'élution du 133 Xe.

* Synthèse

Il existe pour les doses usuelles d'opacifiants une diminution temporaire du flux plasmatique rénal ne durant que quelques minutes et une diminution de la filtration glomérulaire.

Pour des doses élevées, non utilisées normalement en clinique, on assiste à une diminution prolongée de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal.

C'est ce qui est observé en clinique lors de l'injection accidentelle dans une artère rénale d'une dose de produit de contraste conçue pour une aortographie globale.

3 - Modification de la fluidité sanguine ; Sludge :

Le sludge se définit comme étant :

- . sur le plan morphologique une agrégation intra-vasculaire des hématies ;
- . sur le plan physiologique, une perte de la stabilité sanguine pouvant relever de facteurs plasmatiques, érythrocytaires, hémodynamiques ou pariéto-vasculaires ;
- . sur le plan hémodynamique, un ralentissement du flux sanguin au niveau de la micro-circulation.

Ce phénomène de sludge a été mis en évidence par de nombreux auteurs :

- Lindgren (126) avec l'acétrizoate de Na et le diatrizoate de Na ;
- Sobin (189) et Read (168) avec les sels de diatrizoate ;
- Bernstein (15) avec le diatrizoate constate par ailleurs que ce phénomène est diminué par la perfusion de dextran de faible poids moléculaire ;
- Dean (44) avec l'acétrizoate de Na ;
- Larcan (114) fait une étude comparative des différents produits de contraste en étudiant le phénomène de sludge au niveau de la micro-circulation mésentérique du rat ;

. Contrix° 28 . Iodopaque° 50 . Radiosélectan° 60	Sludge très bref pendant l'injection Circulation normale 1 mn après.
. Diodone° 50 . Vasurix° 39	Sludge et nette diminution de la circulation avec persistance 20 mn après
. Intrabilix°	Sludge important de type punctiforme avec, dans 45 % des cas, blocage total de la microcirculation 5 mn après l'injection.

* La physiopathologie du sludge est expliquée par :

- des modifications érythrocytaires,
- des désordres plasmatiques,
- des désordres hémodynamiques,
- des altérations pariéto-vasculaires.

1°) Modifications érythrocytaires

Il est observé des altérations morphologiques qui sont d'autant plus importantes que la concentration du produit

de contraste et le temps de contact avec les hématies est plus élevé ; les globules rouges deviennent crénelés, diminuent de volume et prennent parfois un aspect ecchynococcique.

- Chaplin en 1961 montre que le produit de contraste pénètre rapidement dans les cellules et est responsable des altérations morphologiques ; il existe par ailleurs une hémolyse paradoxale, le produit de contraste est en effet hypertonique, qui est dûe à des lésions membranaires.

- Lasser (120) montre que l'altération des hématies est d'autant plus importante que le produit de contraste se lie fortement avec l'albumine se trouvant à l'intérieur ou à l'extérieur du globule rouge.

- Kutt (110) constate que les agglomérats d'hématies se forment autour d'un noyau clair qu'il pense être de nature protéique.

- Peroni (157) constate que l'effet du produit de contraste sur les hématies disparaît après un traitement préalable par les anti-histaminiques, les stéroïdes, la chlorpromazine et certains barbituriques.

La chlorpromazine a une action protectrice au niveau de la membrane cellulaire qui serait due à :

- . la réduction de la mobilité des phospholipides membranaires ;

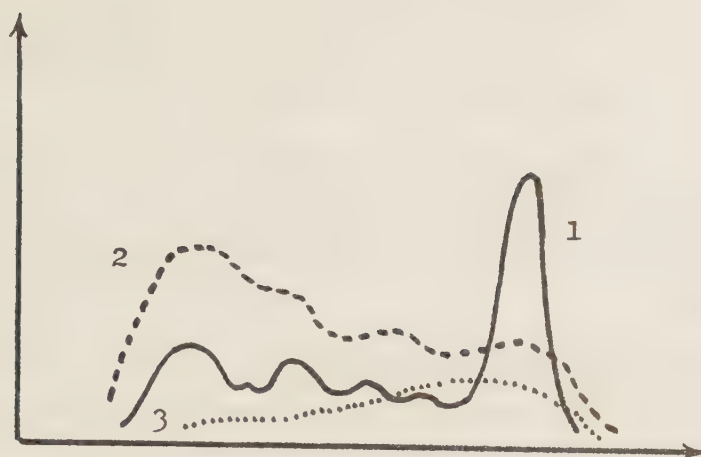
- . l'altération de certains sites protéiques sur lesquels le produit de contraste ne peut plus se fixer.

2°) Désordres plasmatiques

Thorsen et Hint (201) ont montré que la stabilité du sang, considérée comme une suspension d'hématies dans le plasma, est essentiellement conditionnée par le rapport existant entre les colloïdes plasmatiques de haut et de bas poids moléculaire.

Quand le rapport entre globulines - fibrinogène et albumine est modifié du fait de la fixation du produit de contraste à l'albumine, il y a rupture de la stabilité de la suspension sanguine et apparition d'un phénomène de sludge.

Kutt et Coll (110) constatent ces modifications du rapport albumine - globuline en pratiquant une étude électrophorétique :



- 1 - Electrophorèse normale
- 2 - diatrizoate + sérum salé
- 3 - diatrizoate pur.

D'après ces auteurs, ce fait est un facteur important du sludge ; il ne serait cependant déterminant dans la genèse de l'insuffisance rénale aiguë que dans les cas où il existe un myélome ou une dysglobulinémie.

Bernstein (15) remarque que le phénomène de sludge s'accompagne d'une augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies.

3°) Désordres hémodynamiques

La stagnation du sang dans le lit vasculaire favorise le sludge.

Le ralentissement de la micro-circulation est expliqué par :

- . la diminution de la T.A. systémique qui est fréquente mais d'intensité modérée ;
- . l'augmentation de la pression interstitielle ;
 - objectivée par l'augmentation de volume et de poids des reins,
 - l'oedème interstitiel est retrouvé microscopiquement,
 - les expériences de micro-pinction (Cf Koch) montrent une augmentation de la pression intra-tubulaire traduisant une augmentation globale de la pression intra-rénale.

4°) Les lésions pariéto-vasculaires

- Lindgren (127) décrit des lésions endothéliales après injection de triiodobenzoate ; ces lésions sont secondairement responsables d'une hyperperméabilité capillaire.

- Zinner et Gottlob (218, 80) mettent en évidence une discontinuité et une irrégularité de l'endothélium vasculaire, mise en évidence par imprégnation argentique, après son contact avec le produit de contraste.

Gottlob propose que la toxicité des nouveaux produits de contraste soit testée par ce test de l'endothélium ; en effet, le degré de toxicité des produits de contraste est proportionnel à l'intensité des lésions observées au niveau de l'endothélium.

* Place prise par le sludge dans la constitution de l'I.R.A

Dean (44) fit une étude comparative sur des reins de chien, de l'action du diatrizoate perfusé avec du sérum salé ou avec du sang :

. il existe une importante augmentation des résistances vasculaires rénales chez les animaux perfusés par du sang lors de l'injection du produit de contraste ;

. tous les animaux perfusés par du sang mourront dans les dix jours alors que la fonction rénale des autres chiens demeure inchangée ;

. chez les chiens morts on constate une effraction hémorragique extensive et nécrosante. Chez les chiens perfusés au sérum salé isotonique, des lésions de néphrose osmotique peu importantes sont observées.

Dean déduit de cette expérience que :

. l'action toxique de l'acétrizoate a lieu au niveau des hématies et non sur le parenchyme rénal ;

. la phylogénie de l'I.R.A. serait la suivante :

- crénation des hématies responsable du sludge,
- augmentation de la viscosité sanguine,
- diminution du flux sanguin rénal,
- trouble de la coagulation responsable de thromboembolies capillaires responsables de l'aggravation et de la pérennisation de l'ischémie rénale.

4 - Action des P.C. sur les facteurs de la coagulation

- Stuhl et Coll (192) ayant diagnostiqué de façon fortuite une fibrinolyse au décours d'une phlébographie suivie d'une I.R.A., font pratiquer de façon systématique un bilan complet d'hémostase avant et après les examens radiologiques :

Une fibrinolyse est trouvée chez 3 malades sur 21, ayant présenté des signes d'intolérance au P.C. ; ces troubles de l'hémostase surviennent donc dans un contexte d'intolérance au P.C. et ils sont :

- . imprévisibles et sans rapport direct avec la quantité

de produit de contraste injectée ;

- les tests à l'iode n'ont pas de valeur et peuvent même être dangereux ;

- il n'y a pas de prémédications actives.

- Bernstein et Gans (16) observent chez le chien une incoagulabilité après injection d'amidotrizoate et de diatrizoate. Cet effet du produit de contraste sur la coagulation est inhibé par l'adjonction de grandes quantités de thrombine ou par la perfusion de dextran à faible ou haut pdds moléculaire.

- Kutt et Coll (110) constatent après injection de diatrizoate et d'acétrizoate de Na :

- une diminution de 30 % du Ca et du Mg ionisé plasmatique ;
- une augmentation de 300 à 400 % du temps de thrombine par rapport à celui du témoin ;
- une diminution de 1/5 de la proaccélérine.

Ces auteurs constatent par ailleurs qu'il existe un parallélisme entre ces troubles de l'hémostase et l'intensité du phénomène de sludge ; ils émettent l'hypothèse d'une liaison entre le produit de contraste et les facteurs de la coagulation.

b) Cas des P.C. à élimination biliaire

1 - Modifications de la T.A. systémique

Parmi les observations de la littérature, une hypotension n'a été signalée que dans 15 cas et un collapsus dans 5 cas (dont 3 fois avec P.C. biliaire parentéral).

Sanen et Coll (176) et Fink et Coll (65 - 66) pensent qu'une hypotension, même difficilement appréciable cliniquement, peut entraîner une I.R.A. si la fonction rénale est déjà altérée ou s'il coexiste une deshydratation et des troubles hydro-électrolytiques.

Par contre, pour Funck-Brentano et Coll (73), l'hypotension ne peut être à l'origine de l'I.R.A.

En 1966, Lasser (121) montre que le Télépaque° et Colographin° sont de puissants inhibiteurs des cholinestérases et qu'ils augmentent donc l'activité de l'acétylcholine. Ces produits de contraste parentéraux à élimination biliaire peuvent être responsables de collapsus cardio-vasculaire s'ils sont injectés trop rapidement.

Si les modifications de la T.A. ne paraissent pas jouer un rôle majeur dans le cas des P.C. biliaires oraux, elles semblent tenir une place bien plus importante dans le cas des P.C. biliaires parentéraux.

2 - Modifications de l'hémodynamique rénale

- Lindgren et Nordenstam (124) constatent en expérimentant l'Iodipamide chez le chat que :

. le flux plasmatique rénal diminue pour de faibles doses de P.C. (0,05 ml/Kg) et il cesse complètement pour des doses élevées (2 ml/Kg) ;

. il existe une diminution parallèle de la tension artérielle ;

. la chute du flux plasmatique rénal dépend de la rapidité d'injection du produit de contraste.

- Harrow et Sloane (87) rendent la bunamiodyl responsable d'une vasoconstriction préglomérulaire. Ces auteurs expliquent la fréquence des bonnes images néphrographiques au cours des biligraphies par une rupture de la balance glomérulo-tubulaire :

La vasoconstriction pré-glomérulaire entraînerait la diminution de la filtration glomérulaire et une augmentation de la réabsorption tubulaire.

3 - Sludge

- Bernstein (14) et Lindgren (124) constatent l'apparition d'une aggrégation intra-vasculaire de globules rouges après administration d'iodipamide.

- Larcan (112, 113) met en évidence au niveau de la micro-circulation mésentérique du rat, après administration d'Intrabilix°, d'un phénomène de sludge punctiforme.

Il n'a pas été décrit de sludge avec les produits de contraste biliaires oraux. Ceci peut s'expliquer par le fait que le sludge dépend en grande partie de la concentration plasmatique du produit de contraste et que l'absorption entérale des produits de contraste ne permet pas d'atteindre des concentrations plasmatiques très importantes, le produit de contraste diffusant dans tout le secteur extra-cellulaire.

2°) Néphropathie tubulo-interstitielle

Nous avons vu sur le plan anatomo-pathologique la place que tient l'atteinte tubulo-interstitielle dans les insuffisances rénales aiguës secondaires aux produits de contraste.

Le problème du mécanisme de l'atteinte tubulaire demeure actuellement toujours posé ; en effet, si une atteinte cellulaire de type allergique paraît devoir être écartée, l'atteinte de la cellule tubulaire ne semble pouvoir être rattachée de façon certaine à une atteinte toxique directe et / ou à une anoxie cellulaire.

Cependant, si dans la majorité des cas il paraît devoir s'agir d'une tubulonéphrite typique, dans certains autres cas d'autres lésions ont été trouvées et ont été rendues responsables de la pérennisation de l'I.R.A. :

- néphrose osmotique,
- précipitation intra-tubulaire de protéines,
- néphropathie urique aiguë.

A - Néphrose osmotique

Décrite pour la première fois en 1970 par Gruskin (83), chez quatre nouveaux-nés, ayant subi une cardio-angiographie, puis par Kleinknecht (106) au décours de trois U.I.V. à forte dose, nous en avons nous-même trouvé deux cas dont un après aortographie et un après cholécystographie orale.

Dans tous ces cas, les lésions furent observées au cours de nécropsies pratiquées peu de temps après l'examen radiologique, chez des malades ayant eu un surdosage en produit de contraste.

Les lésions observées (vacuolisation hydropique intense des cellules tubulaires) ne sont pas spécifiques d'une atteinte par le produit de contraste. En effet, les lésions de néphrose osmotique sont très fréquemment trouvées après perfusion de solutés hyper-osmolaires de glucose, mannitol, sorbitol, saccharose et dextran (Fournier -70-).

La présence de cette vacuolisation cellulaire semble traduire la surcharge néphronique en produit de contraste et est le reflet de la diurèse osmotique plus que d'une atteinte cellulaire toxique ; Kleinknecht a en effet observé des lésions identiques chez des malades n'ayant pas présenté d'I.R.A. après des examens radiologiques.

B - Précipitation intra-tubulaire de protéines

La précipitation intra-tubulaire de protéines sous l'effet du produit de contraste fait évoquer par plusieurs

auteurs, la possibilité d'un blocage de l'urine primitive au niveau du tubule. Mais si cette hypothèse paraît devoir être retenue dans certains cas bien précis, elle est rejetée dans la majorité des cas, notamment par des arguments histologiques, du fait de la faible fréquence où sont trouvés des cylindres intra-tubulaires.

a) Précipitation de protéine de Tamm Horsfall

Cette protéine est un oromucoïde sécrété au niveau de l'épithélium tubulaire distal et précipitant sous l'influence de modifications physico-chimiques locales : concentration, pH et force ionique de l'urine ainsi que de la présence d'albumine.

La précipitation de cette protéine au niveau du tubule est très fréquemment observée au cours des I.R.A. de toutes natures où elle est mise en évidence par l'émission de cylindres hyalins au cours de la reprise de diurèse.

- Patel et Coll (155) incriminèrent les premiers des cylindres, qui seraient responsables d'une obstruction tubulaire, dans la constitution de l'anurie.

- Schwartz et Coll (182) reprennent cette hypothèse et montrent in vitro que la protéine de Tamm Horsfall précipite au contact de concentrations élevées de produit de contraste (Hypaque, Conray) en milieu très acide (pH urinaire : 3) et avec des urines concentrées.

Ces conditions de précipitation nous paraissent devoir faire rejeter in vivo l'intervention de ce processus dans la constitution de l'anurie ; la présence de cylindres semblant davantage être secondaire à l'I.R.A. Ceci tend à être confirmé par l'étude histologique des cas cliniques et expérimentaux qui ne montrent qu'exceptionnellement des cylindres intra-tubulaires et toujours en faible quantité.

b) Précipitation de dysglobulines

De très nombreuses observations d'I.R.A. survenues au décours d'examens radiologiques ont été signalées chez les malades présentant un myélome multiple avec protéinurie : (Cf Perillé -156- en 1958 en collige cinq cas).

C'est ainsi que la maladie de Kahler avec protéinurie de Bence-Jones est pour de nombreux auteurs une contre-indication à l'U.I.V. ; et il est devenu de bonne clinique de rechercher une protéinurie de Bence-Jones chez tout protéinurique devant avoir un examen radiologique.

Cependant, d'autres auteurs ne pensent pas que le myélome doive être considéré comme étant une contre-indication absolue aux investigations radiologiques :

- en effet, Morgan et Hammck revoyant en 1966 une

série de 123 maladies de Kahler chez qui une U.I.V a été pratiquée ne constatent la survenue d'aucune I.R.A.;

- Myers et Witters en 1971 ne trouvent que deux I.R.A. survenues après U.I.V. dans une série de 201 maladies de Kahler.

De l'étude de la littérature se dégage le fait que ces insuffisances rénales aiguës surviennent chez des malades ayant une protéinurie élevée (supérieure à 2 g./l) et deshydratés du fait :

- . de leur état cachectique,
- . de la préparation à l'U.I.V. (lavements évacuateurs, diète hydrique),
- . des vomissements survenant au décours de l'examen.

Cet état de deshydratation est responsable de la diminution du débit urinaire et de l'augmentation des concentrations de produit de contraste et de la P.B.J. au niveau de l'urine primitive.

D'après Lasser (119) la P.B.J. précipite au contact du produit de contraste (Acétrizoate et diodone) en milieu acide, (pH urinaire compris entre 4,5 et 5,5).

L'obstruction des tubules par les cylindres protéiques ne constitue qu'un des facteurs de l'institution de l'I.R.A. ; il existe en effet une réduction importante du flux plasmatique rénal du fait de l'hyper-viscosité plasmatique et des lésions rénales associées dues au myélome lui-même (amylose, infiltrats de cellules plasmocytaires, néphrocalcinose)

A l'heure actuelle, la contre-indication de tout examen radiologique chez le myélomateux paraît donc devoir être modulée, surtout si la protéinurie est de faible importance et s'il n'y a pas de deshydratation en assurant une diurèse convenable.

C - Néphropathie urique aigue

* Sur le plan anatomo-clinique :

L'hypothèse d'une néphropathie urique est envisagée depuis quelques années avec les produits de contraste à élimination biliaire :

- Mac Chesney (130), Nelson (150), Mudge(146) constatent une cristallurie urique après ingestion de produit de contraste biliaire ;

- des cristaux anisotropiques vert-jaune sont décrits dans des examens anatomo-pathologiques au niveau de la lumière tubulaire et / ou à l'intérieur des cellules tubulaires.

D'après Mudge (146) il s'agit de cristaux d'acide urique contrairement à l'opinion de Setter (185). La mise en évidence histologique pose en effet des problèmes : les cristaux d'acide urique doivent être fixés à l'alcool, les techniques habituelles de préparation solubilisant en grande partie les cristaux. Ceci explique l'inconstance de la présence de cristaux uriques au cours des examens anatomo-pathologiques pratiqués de façon systématique.

Cependant, la présence de cristaux d'acide urique au cours de ces I.R.A. ne traduit pas forcément une néphropathie urique aigue ; elle peut en effet révéler trois ordres de faits :

- Aggravation d'une néphropathie urique chronique du fait de modifications hémodynamiques locales ; la notion de décompensation d'une néphropathie chronique n'est signalée dans aucun cas de la littérature, ça peut cependant être le cas de notre observation N° 14.

- Précipitation massive d'acide urique comme cela peut être le cas au cours de certaines hémopathies ; une telle étiologie implique cependant des uricémies de l'ordre de 200 à 400 mg/l.

- Néphropathie urique aigue secondaire à une insuffisance rénale fonctionnelle ; en effet en anti-diurèse une diminution du pH urinaire est rapidement responsable d'une cristallurie pour une uricémie supérieure à 70 mg/l.

* Sur le plan physio-pathologique ;

L'hypothèse de la néphropathie urique aigue repose sur la connaissance :

- des bases de l'urico-élimination,
- des sites d'action des P.C. sur l'uricosurie,
- des facteurs favorisant la précipitation d'acide urique.

1 - Bases de l'urico-élimination (Pitts (160 bis-))

L'uricosurie est normalement de 500 à 800 mg/j, elle correspond à une clearance de l'acide urique de 6 à 12 ml/mn. L'uricosurie résulte de :

- . La filtration glomérulaire qui est totale ; 90 % de l'acide urique sont donc réabsorbés ;

- . La réabsorption tubulaire augmente parallèlement à la concentration sérique mais est limitée par un taux maximum de réabsorption de 15 mg/mn ;

- . il existe de plus une sécrétion tubulaire.

Weiner et Mudge (208) pensent que l'acide urique est sécrété au niveau du tube proximal par le mécanisme qui permet la sécrétion des acides organiques et est passivement réabsorbé par diffusion non ionique au niveau du tube distal quand l'urine est acide.

D'après Postelwaite et Kelly (167), 98 % de l'acide urique de l'urine primitive sont réabsorbés au niveau du tube proximal, et 86 % de l'acide urique de l'urine définitive proviennent du tube distal.

2 - Action de l'opacifiant sur l'uricosurie

a) augmentation de l'uricémie et / ou de la filtration glomérulaire :

D'après Blueston (19) certaines drogues rompent la liaison acide urique-albumine en se fixant sur l'albumine ; ces drogues sont ainsi responsables d'une hyperuricémie, en effet :

- l'uricémie ne correspond qu'à 30 % de l'acide urique présent dans le plasma, les 70 % fixés sur la sérum-albumine ne sont pas mesurés ;
- la solubilité de l'acide urique dépend en grande partie du pourcentage lié aux protéines ;
- l'acide urique masqué par la liaison avec l'albumine n'est pas ultra-filtrable au niveau du glomérule.

Ces substances (salicylate, phénylbutazone, probénécide) rompant la liaison acide urique - albumine, sont par ailleurs toutes des uricosuriques connus.

Postelwaite et Kelly (167) montrent que Cholographin° et Orographin° diminuent le taux d'urates lié aux protéines, cependant, d'après ces auteurs cet effet ne serait à lui seul expliquer l'effet uricosurique de ces produits.

b) augmentation de la sécrétion ou diminution de la réabsorption tubulaire :

Bonsnes et Coll (22) montrent que le Diodrast augmente de façon importante la clearance de l'acide urique alors que les clearances de l'urée et de la créatinine demeurent inchangées.

Ce phénomène est rattaché au fait qu'il existe une excrétion compétitive des acides organiques au niveau du tube rénal. Karl Bayer (160 bis) a mis en évidence un phénomène analogue avec la pénicilline dont l'excrétion urinaire est diminuée quand elle est associée à des acides organiques faibles (PAH, Probénécide, Carinamide,...).

Dès lors, s'il est admis qu'il existe un effet compétitif entre les P.C. et l'acide urique, il subsiste toujours la question de savoir si ce phénomène a lieu au niveau de la réabsorption ou / et de la sécrétion.

- D'après Postelwaite (167) les P.C. agissent comme les salicylates, le probénécide, et les tétracyclines en inhibant de

façon compétitive la réabsorption de l'acide urique ;

- D'après Fanelli (62), les P.C. agissent comme la glycine, la bensiodarone, les lactates et les bêta-hydroxybutyrates en augmentant la sécrétion des P.C.

Postelwaite apporte la preuve de l'inhibition de la réabsorption de l'acide urique par les P.C. en supprimant l'effet uricosurique par la prise concomittente de pyrazinamide.

3 - Facteurs favorisant la précipitation de l'acide urique :

a) L'effet uricosurique varie suivant les P.C. :

Postelwaite et Kelly (167) montrent que l'excrétion de l'acide urique varie suivant les P.C. de :

- 85 à 915 % pour Télépaque°
- 110 à 320 % pour Orographin°
- 80 à 108 % pour Cholographin°
- 67 à 160 % pour Hypaque°.

b) L'uricosurie dépend de la dose de P.C. ingérée :

Ce fait est expliqué de différentes façons :

- Blueston (19) explique l'effet uricosurique des P.C. par l'hyperuricémie secondaire à la rupture de la liaison acide urique - albumine, sous l'effet du P.C. ;

- Pour Postelwaite (167) et Mudge (146), l'hyperuricosurie résulte de l'effet compétitif du P.C. au niveau de la cellule tubulaire, en diminuant la réabsorption et / ou en augmentant la sécrétion de l'acide urique.

Quel qu'en soit le mécanisme, l'étude clinique de la littérature nous a montré l'importance que tient le surdosage dans la genèse de l'insuffisance rénale aigue secondaire aux produits de contraste biliaires.

c) Modifications qualitatives et / ou quantitatives de l'urine tubulaire favorisant la cristallisation :

L'acide urique est très peu soluble et cristallise dans des conditions physiologiques pour des concentrations de 70 mg/l. Par ailleurs, l'augmentation de sa concentration urinaire n'entraîne pas de diurèse osmotique mais sa cristallisation qui est d'autant plus importante que le sujet est en anti-diurèse. Une deshydratation est très souvent retrouvée chez ces malades ayant présenté une insuffisance rénale aigue.

L'acidification des urines entraîne de plus une nette diminution de la solubilité de l'acide urique.

4 - Utilisation de drogues potentialisant l'effet des produits de contraste :

Edling et Hellander (55) constatant que 10 % du Biligraphin^o est normalement excrété dans les urines, mais que ce pourcentage augmente de façon très importante au fur et à mesure que les doses augmentent, proposent de bloquer l'excrétion tubulaire des produits de contraste, par le PAH ou par le penditan.

Si ces produits permettent d'augmenter les taux plasmatiques des produits de contraste en bloquant son élimination urinaire, ils ont par ailleurs en eux-même une action uricosurique. Leur passage paraît devoir être à déconseiller car ils ne font que potentialiser l'effet uricosurique des produits de contraste.

Le diagnostic de néphropathie urique aigue, qui paraît être une des hypothèses étio-pathogénique les plus solides que nous ayont rencontrées au cours des insuffisances rénales aigues secondaires aux produits de contraste, n'a été proposé que pour les produits de contraste à élimination biliaire. La liaison que ces produits de contraste biliaires peuvent contacter par leur C 5 avec les protéines, semble en effet être la cause principale de leur effet uricosurique.

CHAPITRE IV

PRINCIPES PROPHYLACTIQUES

THERAPEUTIQUES

Au terme de notre étude clinique, anatomo-pathologique et physiopathologique, il apparaît que si l'on ne saurait incriminer un processus univoque dans la constitution des ces insuffisances rénales aiguës, une meilleure connaissance de l'action des produits de contraste et des différents processus impliqués dans la constitution de ces insuffisances rénales aiguës, peut permettre de faire diminuer la fréquence et la gravité de ces accidents iatrogéniques.

Notre étude thérapeutique comprend deux séries de mesures :

- de type prophylactique :
 - . indication et préparation des examens d'après le terrain,
 - . pratique rigoureuse de l'examen.
- de type curatif :
 - . dépistage et traitement précoces lors de la phase d'installation de l'insuffisance rénale aiguë,
 - . mesures à prendre devant une insuffisance rénale aiguë installée.

A - Mesures de type prophylactique

1°) Indication et préparation de l'examen en fonction du terrain :

Les examens radiologiques utilisant des opacifiants ne devraient être utilisés qu'en fonction de l'état clinique et biologique des patients. L'étude de la littérature nous a permis de constater fréquemment que le non respect de cette règle est responsable d'un bon nombre d'accidents.

1 - L'état d'hydratation

Quel que soit le type de l'opacifiant utilisé, une deshydratation patente ou latente est le plus souvent trouvée au cours des accidents rénaux. En dehors des cas où la deshydratation fait partie du tableau clinique initial, la préparation à l'examen peut en elle-même en être rendue responsable.

C'est ainsi que, si chez un malade en bon état général une diète hydrique de 12 heures et un lavement évacuateur ne peuvent être rendus responsables de troubles hydroélectrolytiques importants, chez un malade déjà déshydraté, ou présentant des vomissements, ils contribuent à l'apparition d'une antidiurèse physiologique qui est responsable de l'accumulation du produit de contraste au niveau des néphrons.

Il convient donc d'assurer avant et pendant l'examen une réhydratation parentérale avec compensation des pertes hydroélectrolytiques afin d'assurer une diurèse convenable.

Certains auteurs, dont Bernstein et Evans (14), préconisent l'utilisation de dextran à faible poids moléculaire (Rhéomacrodex^o) moins pour prévenir une hypovolémie que pour favoriser la circulation rénale corticale par son effet anti-sludge.

2 - Insuffisance hépatique

L'ictère et l'insuffisance hépatique (cirrhose, hépatite), constituent une contre-indication absolue à l'usage des opacifiants biliaires. Dans ces cas, leur usage est de plus inutile car il ne permet pas de visualiser les voies biliaires, la glycuronisation n'ayant pas lieu.

Cette contre-indication n'est pas valable pour les produits de contraste à élimination rénale.

3 - Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique ne constitue plus à l'heure actuelle une contre-indication absolue aux examens radiologiques. Cependant, si l'insuffisance rénale chronique ne paraît devoir être tenue à elle seule responsable de l'insuffisance rénale aiguë, elle constitue tout de même un facteur favorisant.

Un certain nombre de précautions doivent être prises chez ces malades :

- adaptation des doses de produit de contraste à la fonction néphronique restante,
- surveillance de la tension artérielle et de la diurèse au cours et après l'examen ne permettant pas la pratique ambulatoire,
- après réhydratation la diurèse doit être maintenue par une perfusion de mannitol ou par un diurétique médullaire.

Ces précautions sont à prendre tant avec les produits de contraste à élimination rénale qu'avec les produits de contraste à élimination biliaire.

4 - Antécédents allergiques

Deux sortes de tests sont utilisées pour mettre en évidence une éventuelle intolérance aux produits de contraste :

- test d'allergie : conjonctival, sublingual ou intra-dermo-réaction ;
- test de provocation : injection intraveineuse préalable d'1 ml de produit de contraste.

L'enquête de Wolfromm (211) montre que ces tests sont jugés comme étant infidèles et parfois dangereux par la fausse sécurité qu'ils donnent et par la réaction d'intolérance de type Shwartzmann-Sanarelli qu'ils peuvent déclencher.

Il est préconisé chez les malades ayant des antécédents de type allergique ou chez ceux ayant présenté un malaise au cours d'un examen radiologique antérieur, de pratiquer une prémédication.

Suivant les auteurs, cette prémédication comprend ;

- antihistaminiques,
- corticoïdes,
- acide épsilon amino-caproïque (Sotty - 190)

5 - Myélomes multiples

La contre-indication classique que constitue la maladie de Kahler paraît aujourd'hui devoir être modulée. Pour de nombreux auteurs, il est en effet possible de pratiquer chez ces malades, des urographies intra-veineuses, sans cependant leur faire courir de risques trop importants. Certaines conditions doivent toutefois être respectées :

- pas d'insuffisance rénale préalable,
- protéinurie inférieure à 2 g./l,
- pas de deshydratation.

Quoiqu'il en soit, il demeure de bonne clinique, chez tout malade protéinurique, de pratiquer une électrophorèse et de rechercher une protéinurie de Bence Jones avant de pratiquer un examen radiologique.

Il n'a pas été publié, à notre connaissance, de cas d'insuffisances rénales aiguës après opacification biliaire au cours de la maladie de Kahler.

6 - Hyperuricémie

La néphropathie urique aiguë paraît être une des causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale aiguë

secondaire aux opacifiants biliaires. Il apparaît souhaitable au cours de certains états pathologiques s'accompagnant d'une hyperuricémie, de s'entourer d'un certain nombre de précautions :

- assurer une bonne diurèse, après réhydratation, par des diurèses osmotiques ou médullaires ;
- maintenir une pression hydrostatique constante et une bonne perfusion corticale par la perfusion de grosses molécules (dextran à faible poids moléculaire) ;
- normaliser l'uricémie par l'emploi de drogues hypouricémiantes du type de l'allopurinol ou de l'urate oxydase ;
- alcaliniser les urines ;
- rejeter l'association à des drogues uricosuriques ayant la réputation de favoriser une meilleure concentration sanguine du produit de contraste (PAH, Penditan) ;
- associer une drogue tel que la pyrazinamide qui augmente la réabsorption tubulaire des urates (62) et en bloque totalement la sécrétion tubulaire (Postelwaite -167-, Kelly -99-).

2°) Précautions au cours de l'examen lui-même :

1 - Cas de l'urographie intra-veineuse

Il est aujourd'hui admis que :

- . 1 ml/kg est une dose moyenne chez l'adulte ;
- . 3 ml/Kg est une dose élevée ;
- . 5 ml/Kg est la dose à ne pas dépasser.

D'après Mudge (145), la toxicité des opacifiants est fonction de la rapidité avec laquelle ils sont injectés.

Des doses élevées de produit de contraste sont utilisées par certains auteurs au cours des insuffisances rénales. Van Waes (129) fait jusqu'à 66 g. d'iode au cours des insuffisances rénales avancées.

Dans ces cas, les malades doivent être tout particulièrement surveillés ; une séance d'épuration extra-rénale est possible soit avant l'examen pour préparer le patient, soit après pour éliminer l'opacifiant.

2 - Cas des artériographies

La dose totale à ne pas dépasser est la même que pour les urographies intra-veineuses, mais elle ne sera atteinte qu'après plusieurs injections.

McAfee (129) propose le protocole suivant, dans le déroulement des aortographies :

- . injection test de 5 cc. permettant de situer le niveau où se fait l'injection et d'éviter ainsi l'injection directe dans une artère rénale ;

- . injection du produit de contraste au niveau de L2 ;
- . éviter les doses supérieures à 30 cc. ;
- . ne pas faire de compression.

En cas de thrombose de l'aorte sous-rénale, une injection de 12 à 15 cc. est suffisante.

Lors des artériographies rénales sélectives, la dose de 10 cc. paraît devoir être dépassée.

Au cours de ces examens, les manoeuvres doivent être effectuées de façon aussi peu traumatisante que possible ; elles ont en effet été rendues responsables de la survenue d'embolies athéromateuses.

3 - Opacifiants biliaires

La dose de bunamiodyl à ne dépasser en aucun cas, est de 6 g. ; refaire dans un délai rapproché cet examen est dangereux et inutile par ailleurs.

La cholangiographie intra-veineuse, souvent mal supportée, ne doit pas être effectuée dans les cinq jours suivant une cholécystographie orale. La dose à ne pas dépasser est fixée à 40 cc. d'opacifiant.

Il est recommandé d'éviter l'utilisation de drogues ayant une élimination hépatique compétitive avec les produits de contraste (cyclines, chlorpromazine).

B - Traitement de l'insuffisance rénale aiguë

1°) Lors de la phase d'installation :

. La constatation de signes cutanés à type rash exanthémiforme ou d'urticaire, une dyspnée asthmatiforme, doivent immédiatement faire évoquer une intolérance au produit de contraste. Le malade doit alors être placé sous surveillance continue tandis qu'un traitement visant à prévenir un choc est entrepris ; l'enquête de Wilfromm (211) montre que les drogues les plus souvent utilisées dans ces cas-là sont les corticoïdes IV et les anti-histaminiques. Sotty (190) et Masselot (135) préconisent l'usage de l'acide epsilon aminocaproïque.

. S'il existe des manifestations cardiovasculaires à type de collapsus, la pression artérielle doit être rapidement normalisée, moins par les tonicardiaques et l'oxygène que par réexpansion du secteur vasculaire par perfusion de grosses molécules du type dextran.

. Certains renseignements fournis par l'examen radiologique lui-même permettent de suspecter très rapidement un surdosage :

- au cours d'aortographie, thrombose de l'aorte sous-rénale ou injection directe dans une artère rénale ;

- au cours des cholécystographies, la non visualisation des voies biliaires et l'apparition d'une image néphrographique précoce, intense et prolongée doivent immédiatement faire évoquer la possibilité de la constitution d'une néphropathie urique aiguë.

Dès l'apparition de ces signes évocateurs, il convient de pratiquer un ensemble de gestes thérapeutiques pouvant seuls empêcher la titularisation de l'insuffisance rénale :

- . surveillance clinique continue de la diurèse, de la tension artérielle et de la pression veineuse centrale ;

- . surveillance biologique : ionogrammes, urée, créatinine et acide urique sanguins et urinaires, culot urinaire, protéinurie, numération, formule sanguine et bilan d'hémostase complet ;

- . mise en place d'une perfusion permettant d'assurer :

- la réexpansion du secteur vasculaire, sous contrôle de la tension artérielle et de la pression veineuse centrale, par des solutés de grosses molécules notamment par le dextran à faible poids moléculaire, qui permet d'assurer une bonne perfusion corticale grâce à son effet anti-sludge, (Bernstein -14-);

- une réhydratation globale et la compensation des pertes hydro-électrolytiques dues aux vomissements.

- . maintenir ou rétablir la diurèse par :

- la perfusion de solutés hypertoniques : test au mannitol à 25 %, réalisé soit en perfusant 250 ml en trois heures, soit en injectant des doses répétées de 100 cc. en deux à trois fois ;

- les diurétiques de type médullaire du type de l'acide éthacrinique ou du furosémide ;

- . corriger les troubles de l'hémostase :

- par l'acide epsilon-amino-caproïque s'il existe une fibrinolyse aiguë (Sotty -190-).

- par l'héparine s'il y a des signes de coagulation intra-vasculaire.

- . en cas d'hyperuricémie :

- alcalinisation des urines

- hypouricémiants du type de l'allopurinol.

2°) En phase d'insuffisance rénale aiguë installée :

Le traitement est alors celui de toute

insuffisance rénale aiguë et doit lutter contre :

- . l'hypercatabolisme azoté par le régime à 30 g. de protides et à 200 g. de glucides, ainsi que par la prévention des surinfections ;

- . l'hyperhydratation par la restriction hydrosodée ;

- draconienne chez l'anurique : 400 ml d'eau et moins de 10 mEq de sodium par jour, auxquels on ajoute 250 ml d'eau par degrés au dessus de 37° ;

- en cas d'insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée spontanée ou secondaire aux diurétiques, le confort du malade est accru, mais le risque de surcharge hydrique demeure, nécessitant une surveillance quotidienne des différents paramètres biologiques et de la courbe de poids ;

- . l'hyperkaliémie par le régime qui doit apporter moins de 50 mEq de potassium, mais il est difficile de descendre au dessous.

- en cas d'hyperkaliémie modérée, on utilise des résines échangeuses d'ion en phase sodium (Kayexalate°) ou en phase calcium (Serdolite Fresenius°) ;

- en cas d'hyperkaliémie menaçante, injection de 4 g. de chlorure de calcium ou perfusion de 250 cc. de lactate de sodium molaire à 112 g/l sous surveillance électrographique.

Le traitement épurateur fait appel à la dialyse péritonéale ou au rein artificiel ; il doit être aussi précoce que possible avant que l'azotémie ne dépasse 2 g/l ou que la kaliémie ne devienne menaçante. Des séances répétées permettent un élargissement du régime liquidien et une meilleure alimentation.

CONCLUSION

La survenue d'une insuffisance rénale au décours des examens radiologiques est une éventualité rare, mais non exceptionnelle.

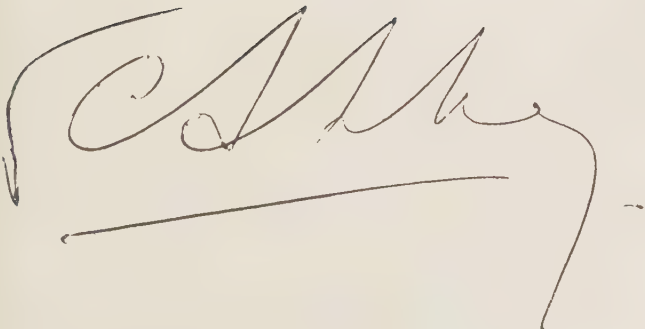
Si aucun processus physiopathologique ne peut être incriminé à lui seul dans sa survenue, il apparaît néanmoins aujourd'hui qu'elle semble se condair à un ensemble de facteurs favorisants, au premier rang desquels se situent l'état de deshydratation et la surcharge absolue ou relative en opacifiant. Par ailleurs, le terrain semble jouer un rôle de première importance au cours de certaines diathèses ; c'est le cas au cours du myélome avec une importante protéinurie de Bence-Jones qui contre-indique les urographies, ainsi qu'au cours des hyperuricémies qui contre-indiquent les opacifiants biliaires.

Au terme de notre étude, il nous apparaît que des mesures prophylactiques simples reposant sur le respect des conditions d'utilisation des produits de contraste ainsi que sur la connaissance des patients, devraient permettre de voir diminuer la fréquence de ces accidents iatrogéniques.

VU LE PRESIDENT DE THESE

VU LE PRESIDENT DE
L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

Vu et Fermis d'imprimer
Toulouse le 6.9.1974
Le Président de l'Université Paul Sabatier
A. LAKENQ



BIBLIOGRAPHIE

1. - ALMEN, T. : Toxicity of radiocontrast agents. International Encyclopedia of Pharmacology. 1971 Vol. II
2. - ALLWALL, N., FORNBERG, WERKO. : Acute renal fonction following angiography especially the risk of repeated examination, revealed by eight cases. Act. Ch. Scand. 1955, 109, 289.
3. - ANSELL, G. : Adverse reactions to contrast agents. Inv. rad. 1970, 5, 6, 374.
4. - APERIA, A. and BROBERGER, O. : Renal hemodynamic during selective renal angiography. Inv. Rad. 1968, 3, 389.
5. - ARCOMANO, J., BARNETT, J.C., IMMERMAN, L. : Orabilex : a new cholecystocholangiographic medium. Am. Jour. Dig. Diseases 1959, 4, 6, 466.
6. - BARTLEY, O., BENGTTSSON, U., CEDERBOM, G. : Renal fonction before and after urography and angiography with large doses of contrast media. Acta Rad. Diag. 1969, 8, 1, 9-16.
- 6 Bis. - BEALL & Co. : Les complications de l'aortographie. Surgery 1958, 43, 364-380.
7. - BECKER, J., GREGOIRE, A. and Coll. : Vicarious excretion of urographic media. Radiology 1968, 90, 2, 243.
- 7 Bis. - BEHAR, A., : Les accidents de la cholangiographie veineuse. Enquête statistique sur 25 000 examens. Thèse Méd. Paris 1963. N° 902.
8. - BERDON, W. E., LEVITT, S. B., BAKER, D., BECKER et USON, A. : Tamm - Horsfall proteinuria. Radiology 1969, 92, 714-722.
9. - BERG, O. : Acute renal failure following translumbar aortography. Acta Rad. 1956, 49, 494-496.
10. - BERG, O., IDBOHRN, H. and WENDEBERG. : Investigation of the tolerance of rabbit's kidney to never contrast media in renal angiography. Acta Rad. 1958, 50, 285.
11. - BERGERON, R. : Cholecystography. Jour. Louisiana St. Med. Sc. 1960, 112, 10, 377.
12. - BERGMAN, L. A., ELLINSON, M. : Acute renal failure after drip - infusion pyelography. New Engl. J. Med. 1968, 279, 23, 1277.
13. - BERNDT, W. and MUDGE, G. : Renal excretion of iodipamide. Inv. Rad. 1968, 3, 6, 414-426.

14. - BERNSTEIN, E. and EVANS, R. : Low-Molecular-Weight dextan. J.A.M.A. 1960, 174, 2, 1417-1422.
15. - BERNSTEIN, E., PALMER, J. and Coll. : Studies of the toxicity of hypaque 90 %, après une injection I.V. rapide. Radiology 1961, 78, 88-95.
16. - BERNSTEIN, E. and GANS : Anticoagulant activity of angiographic contrast media. Inv. rad. 1966, I, 2, 162.
17. - BICKHAM, C., WISSLER, J. and Coll. : Clinical study of Bunamiodyl for oral cholecystography and cholangiography.
18. - BLUESTEIN, S. : A new oral cholecystographic medium. J. Medical Soc. New Jersey 1959.
19. - BLUESTONE, R., KIPPEN, I. and Coll. : Effect of some uricosuric and anti-inflammatory drugs on the binding of uric acid to human serum albumine in vitro. J. Lab. Clin. Med. 1970, 76, 1, 85-91.
20. - BLYTHE, W. and WOODS, J. : Acute renal failure after ingestion of a gall-bladder dye. New Eng. J. Med. 1961, 264, 1045.
21. - BORGES, F. : Acute renal failure after oral cholecystography. Lancet 1964, 340.
- 21 Bis. - BORRA, S. & Coll. : Acute renal failure and nephrotic syndrome after angiocardigraphy with meglumine diatrizoate. New Eng. J. Med. 1971, 284, 17, 592.
22. - BONSNES, R., DILL, L. and DANA, E. : The effect of diodrast on the normal uric acid clearance. J. Clin. Inv. 1944, 23, 776.
23. - BROCKNER, K., MORTENSEN. : The uric acid content in blood and urine in health and disease. Med. Baltimore 1940, 19, 161.
24. - BRUGUIERES, A. : Etude pharmacologique des produits de contraste iodes en solution aqueuse. Thèse Med. Toulouse 1972.
25. - CAISSEL, J. : Experience du Radioselectan 76 % après 50 000 UIV.
26. - CALCICOTT, W. and HOLLENBERG, J.H. : Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for Vasoconstriction induced by renine-angiotensin system. Invest. Rad. 1970, 5, 539.
27. - CANALES, C., SMITH, G., ROBINSON, J. et REMMER S. A. : Acute renal failure after the administration of iopanoic acid as a cholecystographic agent. New Engl. J. Med. 1969, 281, 2, 88-90.

28. - CAMEY. : Examens radiologiques au cours de l'insuffisance rénale. J. Uro. Nephro. 1971, 9 bis, 43.
29. - CANINGIANI, K. : Contrast agents : reactions and complications. Wiener Med. Woch. 1970, 120, 33, 563.
30. - CATTELL, W.R., FRY, I., SPENCER, A. and Coll. : Factor determining the excretion of hypaque. Br. J. Radio. 1967, 40, 561-586.
31. - CATTELL, W.R. : Excretory pathways for contrast media. Invest. Rad. 1970, 5, 479.
32. - CHAMBERLAIN, J. and SHERWOOD, T. : The extra renal excretion of Diatrizoate in renal failure. Br. J. Rad. 1966, 33, 763.
33. - CHAMBERLAIN, J. and SHERWOOD, T. : Intravenous urography in experimental acute renal failure in the rat. Nephron 1967, 4, 65.
34. - CHEYMOL, G., GUERBET, M. : Etude pharmacologique d'un nouveau produit de contraste pour angiographie. Therapie 1971, 26, 596-604.
35. - CLENNAN, B. and BECKER, J. : Excretory urography. Radiology 1971, 100, 592-595.
36. - COLIEZ, R., BERNARD, J. and Coll : Resultats sur l'enquête sur les accidents de l'U.I.V. Soc. Franç. Electr. Med. Dec. 1954.
37. - CONTE, M., MALVEZIN, J., FOUET, P. et JACOBS, C. : Anuries mortelles après cholangiographie par le Bunamiodyl. Arch. Mal. Ap. Dig. 1965, 54, 357-361.
38. - CRAFT, I. and SWALES. : Renal failure after cholangiographie. Br. Med. J. 1967, 2, 736-738.
39. - CRAWFORD, S., BEALL, A. and Coll. : Complications of aortography. Surg. Gyn. Obs. 1957, 104, 2, 129.
40. - CRESPI PARRO, R. and BORGHI, A. : Valutazione delle funzioni epatica e renale dopo somministrazione di Orabilix. Minerva Medica 1969, 60, 51, 2533-2536.
41. - DANFORD, R., TALNER, L., DAVIDSON, A. : Effects of graded osmolarities of saline solutions and contrast media on renal extraction of PAH in the dog. Inv. Rad. 1969, 4, 301.
42. - DAVIDSON, A. : Microradiographic study of the distribution of tritiated sodium diatrizoate in the canine kidney. Ibid 1966, 85, 1, 271.

43. - DAVIDSON, A., BECKER, J., ROTHFIELD, N., UNGER, G. : an evaluation of the effect of high-dose urography on previously impaired renal and hepatic function in man. *Radiology* 1970, 97, 249-254.
44. - DEAN, R. and Coll. : The red cell factor in renal damage from angiographic media. *J.A.M.A.* 1964, 187, 1, 27-31.
45. - DELAHAYE, R.P. and Coll. : Cholecystographie orale à propos de 320 observations.
46. - DENNEBERG, T. : Clinical studies of kidney function with radioactive sodium diatrizoate. *Acta Med. Scand.* 1965, 442.
47. - DORPH, S. and Coll. : Variations in size of the normal kidney following intravenous administration of water soluble contrast media. *Brit. J. Rad.* 1973, 46, 543, 183-186.
48. - DOUST, B. and READMAN, H. : The myth of 1 ml/kg in angiography. *Radiology* 1972, 104, 557-560.
49. - DOYLE, H., SHERWOOD, T., STEINER, R. et DOLLERY, C. : Large dose urography. Is there an optimum dose ? *Lancet* 1967, 2, 964.
50. - DUDZENSKY, P., PETROINE, A., PERSOFF, M. et CALLAGHAN, E. : Acute renal failure following high dose excretory urography in dehydrated patients. *J. Urol.* 1971, 619-621.
51. - DURE-SMITH, P. : The dose of contrast medium in intravenous urography : a physiologic assessment. *Amer. J. Roent.* 1970, 108, 691.
52. - EDLING, HELANDER, PERSON, ASHEIM : Renal function after selective angiography. An experimental study in dogs. *Acta Rad.* 1959, 51, 161.
53. - EDLING, HELANDER. : On renal damage due to aortography and its prevention by renal tests. *Acta Rad.* 1957, 47, 473.
54. - EDLING, HELANDER, PERSON, ASHEIM. : Renal function after aortography with large contrast medium dose. *Acta Rad.* 1958, 50, 351.
55. - EDLING, HELANDER, : Angiographic effect in renal damage. An experimental study in dogs. *Acta Rad.* 1959, 51, 241.
56. - EDLING, OVENFORS. : Risks in selective renal catheterisation and arteriography. *Acta Rad.* 1964, 2, 241.
57. - ENGLÉN, A., de MIRANDA, J., ARIENS, E. : Pharmacokinetics of renal contrast media. *Invest. Rad.* 1973, 8, 4, 210.
58. - ENJALBERT, A., GEDEON, A. and Coll. : A propos de 500 cas d'aortographies abdominales par voie translombeaire. *Rev. Med. Toulouse* 1968, 4, 497-500.

59. - ENSOR, R.D., ANDERSON, ROBINSON. : Drip infusion in patients with renal disease. J. Urol. 1970, 103, 267.
60. - EPSTEIN, F. and PIGEON, G. : Experimental uratenephropaty studies of the distribution of urate in renal tissue. Nephron 1964, 1, 144-157.
61. - EVENSEN, A. and SKALPE, I. : Cell injury and cell regeneration in selective renal arteriography in rabbits. Invest. Radio. 1971, 6, 5, 299.
62. - FANELLI, G.M., BOHN, O., STEFFORD, S. : Functional characteristics of renal urate transport in the cebus monkey. Am. J. Physio. 1970, 218, 3, 627.
63. - FARREL, T. and WELDON, W. : A comparative study of Bunamiodyl and Iopanoique acid. Southern. Med. J. 1961, 54, 1, 54-56.
64. - FINBY, N., and EVANS, J. : Reaction from intravenous organic iodide compound. Meeting of the radiological society of North America 1957.
65. - FINK, H. and ROENICK, W., WILSON, G. : An experimental investigation of oral cholecystographic agents. Amer. J. Med. Sci. 1964, 247, 201-206.
66. - FINK, H. and TEPLICK, J. : Acute renal failure following oral cholecystography. 1964, 83, 1100-1102.
67. - FISCHER, H., and CORNELI, S. : The toxicity of the sodium and methylglucamine salts of Diatrizoate, Iothalamate and Methrizoate. Radiology 1965 84, 6, 1013.
68. - FISCHER, H. and ECKSTEIN, J.W. : Comparison of cerebral angiographic contrast media by their circulatory effects. Amer. J. Roet. 1961, 86, 166.
69. - FISCHER, H., and DOUST, V. : An evaluation of pretesting in the problem of serious and fatal reactions to excretory urography. Radiology USA 1972, 103, 3, 497-501.
70. - FOURNIER, A., WATCHI, J.M. and Coll. : Les néphroses osmotiques ou vacuolisation hydropiques diffuses des tubes proximaux. Act. Neph. Hop. Necker 1968, 353.
71. - FRIESINGER, G., SCHAFER, J. and Coll. : Hemodynamic consequence of the injection of radiopaque materiel. Circulation 1961, 31, 2, 730.
72. - FRY, K. and CATTEL, W. : Renal failure and contrast media. Bri. Med. J. 1971, 1, 403.
73. - FUNCK-BRENTANO, J., ANTEL et MERY. : Insuffisance rénale aigue secondaire à l'ingestion d'opacifiant biliaire. J. Urol. 1962, 68, 7-8, 561-568.

74. - GADRAT, J., BOUISSOU, H., LE TALLEC, Y., MOREAU, G., BERNARDET, P., FAMILLADES, J., CONTE, J. et TON THAT Hung. : Hematome peri rénal spontané. Med. Int. 1966, 1, 5, 329-337.
75. - GEFFEN, A. : An evaluation of Orabilex a new medium for cholecystography.
76. - GENSENI, G. and GIORGI, S. : Myocardial toxicity of contrast agents used in angiography. 1964.
77. - GIAMMONA, S., LURIE, P. and Coll. : Hypertonicity following selective angiocardiology. Circulation 1963, 28, 1096.
78. - GOOTMAN, N. and RUDOLPH, A. : Effects of angiographic contrast media on cardiac function. J. Cardiol. 1970, 25, 59-65.
79. - GOTTLIEB, A., SPIERA, H., GORDIS, E. : Fatal renal insufficiency after oral cholecystography. New Engl. J. Med. 1962, 267, 389-392.
80. - GOTLOB, R. : Lésions locales dues aux produits de contraste en angiographie. Conférence de Westland le 11/9/1964.
81. - GOTLOB, R. et ZINNER, G. : Détermination de l'effet nocif sur l'endothélium de solutions injectables - Influence de la pression osmotique et du pH. Wien. Klin. Woch. 1965, 77, 9, 149.
82. - GRAINGER, R.G. : Renal toxicity of radiological contrast media. Br. Med. Bull. 1972, 28, 191-195.
83. - GRUSKIN, A. : Effect of angiography on renal function and histology in Infants and piglets. J. Pediat. 1970, 76, 41.
- 83 Bis. - GUNN, J.A. : Urinary complications following Bunamiodyl. J. Am. Med. Ass. 1961, 175, 911-912.
84. - GUP, A., FISCHER, J.L. and Coll. : The effect of drip infusion pyelography on renal function. Am. J. Roet. 1966, 98, 102.
85. - HAMBURGER, J., RICHEL, G. et GROSNIER, J. : Néphrologie 1974 Flammarion Edit.
86. - HANSON, R. and LINDHORM, T. : Elimination of hypaque and the effects of hemodialysis in anuria. Acta Med. Scand. 1963, 173, 611.
87. - HARROW, B. and SLOANE, J. : Acute renal failure following oral cholecystography. Am. J. Med. Sc. 1965, 52, 26.
88. - HARVARD, H., MARVIN, M. : Renal angiography. Urol. 1953, 70, 15-19.

89. - HAYAT, J.C., BAGLIN, A., FENDLER, J.P. et FRITEL, D. : l'insuffisance rénale aigue après injection de PC. Cah. Med. Fr. 1973, 14, 5, 327-332.
90. - HILAL, S. : Hemodynamic changes associated with the intra arterial injection of contrast media. 1966.
91. - HILAL, S. : Reaction hemodynamique des vaisseaux cérébraux à l'égard des PC pour angiographie.
92. - IDBOHRN, H. and BERG, N. : On the tolerance of the rabbit's kidney to contrast media in renal angiography. Acta Rad. 1954, 42, 121-140.
93. - IDBOHRN, H. : Tolerance to contrast media in renal angiography. Acta rad. 1956, 45, 141.
94. - INTRONA, F. et BENCIOLINI, J. : 4 accidents mortels après injection de PC à fin diagnostic. L'évolution Med. 1967, 1, 21.
95. - JOHNSON, S. and NORRMAN, N. : Lower nephron nephrosis after renal angiography. Nord. Med. 1954, 52, 1188.
96. - JOSEPHSON, B. and KALLAS, J. : Iodine concentration in rabbit kidneys after Diodrast injection. Amer. J. Phys. 1953, 174, 65.
97. - JOSSELMON et KAPLAN. : Fatal reaction following aortography with Neoipax. J. Urol. 1954, 72, 256.
98. - KABZA, R. and DIKTYNSKI, P. : Dwa przypadki ostrej niewydolnosci nerek po cholangiografii przez dren kehra. Wiadomosci lekarskie 1969, 22, 14, 1319.
99. - KELLEY, W. : Uricosuria and X ray contrast agents. New Engl. J. Med. 1971, 284- 976.
100. - KELSEY FRY, I. and CATTELL, W. : Renal failure and contrast media. Brit. Med. J. 1971.
101. - KILLEN, D. and LANGE, E. : Significance of repeat injection of contrast medium in genesis of kidney and spinal cord damage resulting from abdominal aortography. Ann. Surg. 1960, 152, 231.
102. - KILLEN, D. and LANGE, E. : Experimental appraisal of agents employed as angiocardigraphic and aortographic contrast media - Nephrotoxicity. Surgery 1960, 14, 260.
103. - KILLEN, D. and FOSTER, F. : Severity of renal injury incident to abdominal aortography : effect of concentration of contrast solution. Arch. Surg. 1963, 87, 650.
104. - KLEIN, M. : Cholecystography with Orabilix. West Virginia Med. J. 1960, 56, 3, 102.

105. - KLEIN, M. and Coll. : Problème de la toxicité pour les reins de l'urographie en perfusion. Med. Mitteilugen 1967, 28, I- II.
106. - KLEINKNECHT, D., JUNGERS, P. : Les accidents de néphrose osmotique après urographie par perfusion chez l'insuffisant rénal. Ann. Med. Int. 1971, 122, 1167.
107. - KLEINKNECHT, D., JUNGERS, P. et MICHEL, J. : Accidents anuriques après UIV par perfusion chez l'insuffisant rénal en dehors du myelome. Sem. Hop. Paris 1972, 48, 51, 3383-3387.
108. - KLEINKNECHT, D., JUNGERS, P. et MICHEL, J. : Les anuries après urographie par perfusion chez l'urémique chronique. In : Problèmes de réanimation. 7ème journée de réanimation. Med. Chig. Nancy 1972. Spec. Editeurs - Paris I, 417-432.
- 108 Bis. - KLEINKNECHT, D., DELOUX and HOMBERG. : Acute renal failure after intravenous urography : Detection of antibodies against contrast media. Clinical Nephrology. 1974, 2, 3, 116-119.
109. - KLUMAIR, J. : The frequency of incidents due to contrast agents. Wiener Med. Wach, 1968, 118, 44, 931.
110. - KUTT, H. : Possible mechanisms of complication of angiography. Acta Radio. 1966, 5, 276-288.
111. - LAMBERMONT, J. : Collapsus mortel au cours d'une injection IV de Bili-graphin. Arch. Mal. App. Dig. 1966, 55, 3, 254.
112. - LARCAN, A., HURIET, C., CALAMAI, M., HEULLY, M. et FAYS, S. : Insuffisance rénale aigue survenue après opacification des voies biliaires. Ann. Med. Nancy 1968, 7, 737.
113. - LARCAN, A., CALAMAI, M., HEULLY, M. et STOLTZ, M. : Accidents rénaux secondaires à des opacifiants biliaires ou vasculaires par des produits biliaires. Ass. Med. Lang. Franc. 1968, 4, 26-32.
114. - LARCAN, A., CALMEY, M. et HEULLY, M.C. : Insuffisance rénale aigue secondaire à des aortographies. Ann. Med. Nancy 1968, 7, 946.
115. - LARCAN, A., HEULLY, M.C. : Les accidents rénaux secondaires à l'emploi de produits iodés en radiodiagnostic. Presse Med. 1969, 77, 38, 1305-1306.
116. - LARCAN et Coll. : Les insuffisances rénales aigues dues à des médicaments et à des produits iodés. Problème de réanimation. 7ème journée de réanimation Med. Chig. 1972. Nancy 1972. Spec. Editeurs Paris. 1, 327-360.
117. - LARSON, H. and PALMLOV, A. : Abdominal aortography with special reference to its complication. Acta Radio. 1952, 38, 111-124.

118. - LASSER, E. and LANG, J. : Contrast-protein interactions. Invest. Radio. 1970, 5, 6, 446.
119. - LASSER, E. : Basic mechanisms of contrast media reactions. Radiology 1968, 63-65.
120. - LASSER, E. : Contrast material red blood cell reactions. Invest. Radio. 1973, 8, 4, 109.
121. - LASSER, E. : Pharmacodynamic of biliary contrast media. Radio. Clin. of North Amer. 1966, 4, 3, 511-519.
122. - IELEK, I., POKORNY, L. : Etude de la nephrotoxicité des Iothalamates en angiographie rénale expérimentale. Fortschritt Roet. 1967, 106, 1, 247.
123. - LEVENSTEIN, I., WOLVEN, A. and URDANC, A. : J. Phar. Sc. 1961, 50, 11, 957.
124. - LINDGREN, P., NORDENSTAM, N., SALTZMAN, G. : Effects of Iodipamid on the kidney. Acta Rad. Diag. 1966, 4, 2, 129-138.
125. - LINDGREN, P. : Hemodynamic responses to contrast media. Invest. Rad. 1970 5, 6, 424.
126. - LINDGREN, P. : Renal circulatory insufficiency after renal angiography. Radiology 1957, 68, 825.
127. - LINDGREN, P. and TORNELL, G. : Blood circulation during and after peripheral arteriography. Acta Rad. 1958, 49, 425-440.
128. - LODIN, H. and THOREN, L. : Renal function following aortography carried out under ganglionari block. Acta Rad. 1954, 42, 300.
129. - MAC AFFE, J. : A survey of complication of abdominal aortography. Radiology 1957, 68, 824-838.
130. - MAC CHESNEY, F. and BANKS, W. : Urinary excretion of three oral cholecystography agents in man. Pros. Soc. Exp. Bio. Med. 1965, 119, 1027.
131. - MAETZEL, M. : The effects of intravenously administration radiopaque media on renal function. German Med. Mont. 1969, 14, 465.
132. - MAC EVOY, J. : Renal failure after radiological contrast media. Brit. Med. J. 1970, 4, 717.
133. - MAGNO, L. : Studio sulla clearance renale dei mezzi di contrasto iodati per uro e angiografia. Radio. Medica 1966, 52, 3, 253-366.

134. - MALT, R., OLKEN, H. and Coll. : Renal tubular necrosis after oral cholecystography. Arch. Surg. 1967, 87, 55.
135. - MASSELOT, J., DEBRAS, C. et MICHEL, J. : Prémédication dans la prévention des accidents aux P.C. iodés. J. radio. Elec. 1972, 53, 2, 159-162.
136. - MERY, J. et AMIEL, C. : Insuffisance rénale aigue secondaire à l'ingestion d'opacifiants biliaires. Entretiens de Bichat Med. 1963, 303-308.
137. - MERY, J.P., et BOELAERT, J. : Néphropathies médicamenteuses. Concours Med. 1973, 95, 47, 7087.
138. - MESZAROS, W. et FREDERICK, F. : Cholecystography with Bunamiodyl. Sc. Sect. Am. Med. Ass. Atlantic city 1959.
139. - MICHEL, J. : L'artériographie rénale chez les insuffisants rénaux. J. Urol. Nephrol. 1971, 12 bis, 289.
140. - MICHEL, J. et LEMAITRE, G. : Existe-t-il encore des contre indications à l'UIV ? Concours Med. 1973, 46, 6881.
141. - MICHEL, J. : La prévention des accidents dus aux P.C. iodés en radiologie urinaire. Rev. Of. Fed. Nat. Synd. Dep. Med. 1971, 37, 25-30.
142. - MOE, R. and HUNT, W. : A methode for comparing the cardiotoxicity of contrast media. Arch. Int. Pharm. 1959, 119, 1, 2, 110.
143. - MOULINARD, J. : Technique de la biligraphie intraveineuse. Concours Med. 1955, 50.
144. - MOULINARD, J. : Opacification biliaire par voie IV. Concours Med. 1955, 54, 32.
145. - MUDGE, G. : Some question on nephrotoxicity. Invest, Radio. 1970, 516, 407-423.
146. - MUDGE, G. : Uricosuric action of cholecystographic agents. New Engl. J. Med. 1971, 17, 929.
147. - MUDGE, G. : Cholecystography and renal failure. Lancet 1971, 7729, 872.
148. - MULLADY, G. : Effects of Diatrizoate Na on kidney function in dogs. J.A.M.A 1963, 184, 716.
149. - NAWAR, T. et GENEST, J. : Complications de l'artériographie rénale. Union Med. 1970, 99, 2, 269.
150. - NELSON, E. : Cristaluria potential of cholecystography agents. Engl. J. Med. 1963, 268, 1236.

151. - NOSAQUO, N. : Reaction to contrast media. Radiology 1968, 91, 92-95.
152. - OCHSNER, S. and MANN, S. : Experience with Orabilix. J. Louisiana State Med. Soc. 1960, 112, 11, 435.
153. - OLMER, M. : Dangers de l'UIV dans le myelome. J. Uro. Neph. 1962, 84.
154. - OLMER, M. et GASCARD, E. : Insuffisance rénale aigue après cholangiographie orale chez un malade ictérique. Marseille Med. 1965, 102, 12, 989-992.
155. - PATEL, MAC KENZIE and MAC QUEEN. : Tamm-Horsfall urinary mucoprotein and tubular obstruction by casts in acute renal failure.
156. - PERILLIE, P.E. et CONN, H.O. : Défaillance rénale aigue après une pyelographie IV dans un cas de myelome à plasmocyte. J.A.M.A. 1958, 18, 2186.
157. - PERONI, F. : Effects of iodinated contrast media on erythrocytes. Invest. Rad. 1973, 8, 4, 205.
158. - PIEMONTE, M. and MAGNO, L. : Sulla eliminazione renal dei mezzi di contrasto iodati. Rad. Medica 1958, 44, 224.
159. - PILLAY, U., ROBBINS and SCHWARTS. : Acute renal failure following intravenous urography in patients with longstanding diabete mellitus and azotemia. Radiology 1970, 95, 633.
160. - PITON, J.P., TILLY, G. et OURY, F. : La cholecystographie par perfusion IV. J. Rad. Elec. 1972, 53, 8-9, 661.
- 160 Bis. - PITTS, R. : Physiologie du rein et du milieu intérieur. Masson Edit. 1973.
161. - PIZON, P. : Les opacifiants organo-iodes de l'UIV. Presse Med. 1964, 72, 47, 2766.
162. - PIZON, P. : Insuffisances rénales après cholecystographie orale. Presse Med. 1964, 17, 1034.
163. - PIZON, P. : Cholecystograme fonctionnel normal. J. Rad. 1962, 43, 10, 596.
164. - PORTSMANN, W. : Zur toxizitat moderner roentgenkontrast mittel. Rad. Diag. 1963, 4, 4, 395.
165. - PORTTER, G. : Effets des P.C. angiographiques sur la fonction rénale. Circulation 1969, 40, 4, 164.
166. - PORTER, V., KLOSTER, and BRISTOW. : Sequential effect of angiographic contrast agent on canine renal and systemic hemodynamique. Amer. Heart. J. 1971, 38, 658.

167. - POSTELWAITE, A. and KELLY, W. : The uricosuric effect of radio contrast agent. *Ann. Int. Med.* 1971, 74, 845.
168. - READ, R. : Cause of death in cardioangiography. *J. Thoracic Surg.* 1959, 38, 685.
169. - RENE, N., MELLINKOFF. : Renal insufficiency after oral administration of a double dose of a cholecystographic medium. *New Engl. J. Med.* 1959, 261, 589.
- 169 Bis. - REIDENBERG, M. and Coll. : Acute renale failure due to nephrotoxins *Am. J. Med. Sci.* 1964, 255, 195-203.
170. - RENNIE, D. : Oliguria following Orabilix administration. *Brit. J. Radio.* 1964, 37, 628-630.
171. - ROBERTS, P. and YOUNG, I. : Hypotension after angiography. *Lancet* 1967, 1, 985.
172. - RICHES, E. and GRIFFITHS, G. : Renal angiography. 10ème Congrès Soc. Internat. Uro. Athènes 1955, 1, 271.
173. - ROSENTHAL, A. : Effect of contrast media used in cardiography on hemoglobin equilibrium. *Invest. Radio.* 1973, 8, 4n 191-198.
174. - SABLAYROLLES, J.L. : La néphrographie : Aspects structuraux et fonctionnels au cours de l'UIV. Thèse Med. Toulouse 1974.
175. - SACHS, BOURDEAU, COMOY. : Epuration du P.C. par le rein artificiel chez l'anurique. *Excerpta Medica Amsterdam* 1968, 329-332.
176. - SANEN, F.J., MYERSON, R. and TEPLICK, J. : Etiology of serious reaction to oral cholecystography. *Arch. Int. Med.* 1964, 113, 1, 241-247.
177. - SAXTON, M. : Urography. *Brit. J. Radiol.* 1969, 42, 321.
178. - SCHIANTARELLI, P., PERONI, F. : Effects of iodinated contrast media on erythrocytes. *Invest. Rad.* 1973, 8, 4, 19, 198.
179. - SCHLUNGBAUM, W. : Répartition, excrétion et réabsorption des opacifiants à excrétion rénale marqués à l'iode 131. *Fortsch. Röntg.* 1962, 96, 6, 795.
180. - SCHOEN, D. : Traitement des accidents dus à l'administration d'opacifiants iodés. *Med. Welt.* 1962, 3, 144.
181. - SCHREINER, G. : Nephrotoxicity and diagnostic agents. *J.A.M.A.* 1966, 196, 5, 413.

182. - SCHWARTZ, W., HURVITT, A. and ETTINGER, A. : Intravenous urography in the patients with renal insufficiency. *New Engl. J. Med.* 1963, 269, 6, 277-283.
183. - SCHWARTS, R., BERDON, W. and Coll. : Tamm-Horsfall urinary mucoprotein precipitation by urographic contrast agents. *Am. J. Roet.* 1970, 108, 698.
184. - SEAMAN, W.B., COSGRIFE, S., WELLS, J. : Renal insufficiency following cholecystography. *Amer. J. Roet.* 1963, 90, 4, 859-862.
185. - SESSION, R. : Experimental evolution of a new angiographic contrast media. *Surg. Gyn. Obst.* 1962, 115-187.
186. - SETTER, J., MAHER, J., SCHREINER, G. : Acute renal failure following cholecystography. *J. Amer. Med. Assoc.* 1963, 184, 116-124.
187. - SHEEHAN, R., JAKIMOW, I. and Coll. : Clinical evolution of Bunamiodyl. *New-York State J. Med.* 1960, 60, 5, 694.
188. - SHERWOOD, T., BRECKENBRIDGE, A., DOLLERY, C., DOYLE, F. : Intravenous urography and renal function. *Clin. Rad.* 1968, 19, 296-302.
189. - SIGMAN, E., ELWOOD, C. and KNOW. : The measurement of glomerular filtration rate in man with Na Iothalamate 1 131. *J. Nuclear. Med.* 1965, 7, 60.
190. - SOBIN, S., FRASHER, W. and JACOBSON, G. : Nature of adverse reaction to radiopaque agents. *J.A.M.A.* 1959, 170, 2, 1546.
191. - SOTTY, M. et GILLOT, C. : Traitement des manifestations allergiques aiguës par l'acide epsilon-amino-caproïque. *Presse Med.* 1966, 88, 1943-1948.
192. - STARK, F. and COBURN, J. : Renal failure following Methyglucamine Diatrizoate angiography. *J. Uro.* 1966, 96, 848.
193. - STUHL, L., GILLOT, C. et SOTTY, M. : Mise en évidence d'un processus fibrinolytique au cours des intolérances aux produits iodés de contraste et des états allergiques. *Presse Med.* 1965, 41, 73, 2797.
194. - STOKES, N. and BERNARD, H. : Nephrotoxicity of iodinated contrast media. *Ann. Surg.* 1967, 153, 299.
195. - TACCARI, A., GHERGO, C. and MENGHINI, G. : La valeur clinique du test des quatre jours de Salzman *Gastroenterologica* 1966, 105,35.
196. - TALNER, L., CLARKSON, E. : Inhibition in vitro of renal tubular PAH uptake by Diatrizoate. *Invest. Radio.* 1969, 4, 370.

197. - TALNER, L., RUSHMER, H. and COEL, M. : The effect of renal artery injection of contrast material on urinary enzyme excretion. Invest. Rad. 1972, 7, 4n 311-322.
198. - TALNER, L. : Urography contrast media in uremia : Physiology and pharmacologie. Rad. Clin. N. Amer. 1972, 10, 3, 421-432.
199. - TEPLICK, G., ADELMAN, B. and STEINBERG, S. : Orabilix, un nouveau moyen de contraste cholecystographique. Am. J. Roet. 1958, 70, 6, 961.
200. - TEPLICK, J., MYERSON, R. and SANEN, F. : Acute renal failure following oral cholecystography. Acta Rad. 1965, 3, 353-369.
201. - THIBAUT, P. : Les risques graves de l'UIV. Pr. Med. 1965, 73, 11, 582.
202. - THORSEN, G. and HINT, H. : Aggregation, sedimentation and intravascular sludging of erythrocytes. Acta Surg. Scand. 1950, 154, 3-51.
203. - TONGIO, J. : Etude clinique d'un nouveau P.C. en angiographie. J. Rad. et Elec. et Med. Nucl. 1971, 52, 12, 833-836.
204. - VAN DE BERG, A. : Toxicité et action pharmacologique de quelques P. C. radiologiques hydrossolubles.
205. - VAN VAES, P. : High dose urography in oliguric and anuric patients. Excerpta Medica 1972.
206. - VILLAND, J. : Insuffisance rénale aigue après cholecystographie orale. Thèse Med. Dijon 1971.
207. - VIX, V. : Intravenous pyelography in multiple myeloma. Radiology 1966, 84, 677.
208. - WAHL, R. et KEMPF, F. : Prévention des accidents iodés dans les examens de cholangiographie IV. J. Rad. 1964, 45.
209. - WEINER, I. and MUDGE, G. : Renal tubular mechanisms for excretion of organic acids and bases. Am. J. Med. 1964, 36, 743.
210. - WENNEBERG, J., OKUN, R., HINMAN, E., GRIEP, E., WALKER, G. : Renal toxicity of oral cholecystographic media. J.A.M.A. 1963, 186, 5, 461-467.
211. - WEYDE, R. : Personal communication. 1955.
212. - WOLFROMM, R. and Coll. : Accidents graves par injection de substances iodées pour UIV. J. Elec. Rad. 1966, 6, 7, 346-347.
213. - WOODRUFF, M.W. and MALVIN, R.L. : Localization of renal contrast media excretion by stop-flow analysis. J. Uro. 1960, 84, 677.

214. - WIEDMAN, M. : Influence of low-molecular weight dextran on vascular and intra vascular reponse to contrast media. Amer. J. Roet. 1964, 92, 682.
215. - WILDBRANT, R., NEUHAUS, G. and FRITZ, K. : Zum akuten nierenver sagen nach orales un I.V. cholecystographie. Deut. Med. W. 1968, 45, 2165.
216. - XERRI, A. et Coll. : L'urographie I.V. avec fortes doses de produits de contraste dans l'anurie.
217. - YULIS, G., MORRIN, P. : Intravenous urography in the presence of uremia. Surg. Gyn. Obs. 1965, 810.
218. - ZECH, P., BOULETTEAU, P. et TRAEGER, J. : Les IRA des hepato-nephrites toxiques sur les hepato-nephrites toxiques. Masson Edit. 1968, 89-103.
219. - ZINNER, G. and GOTTLÖB, R. : Die gläbschadigende wicklung vergleichende unterserchungen. Fort. Geb. Roet. Nucl. 1959, 91, 4.
220. - ZSEBOK, Z. and SZLAVY, L. : Über die auswirkung der angiographischen kontrastmittel auf dar kardiovaskuläre und atmungssystem. Röfo. 1966, 105, 406.
221. - X. : Contrast media and the kidney. Brit. Med. J. 1971, 5752, 4.

